

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-53403

(13)公開日 平成8年(1996)2月27日

(51)Int.Cl.⁶
 C 0 7 C 259/06
 A 6 1 K 31/165
 31/38
 31/44
 C 0 7 D 213/55

識別記号
 8318-4H
 9455-4C
 AED

府内整理番号
 F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数3 O.L. (全72頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平7-151923

(71)出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

(22)出願日 平成7年(1995)6月19日

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(31)優先権主張番号 9 4 1 2 3 5 0 2

(72)発明者 堀 一郎

(32)優先日 1994年6月20日

茨城県北相馬郡守谷町御所ヶ丘5-25-

(33)優先権主張国 イギリス (GB)

105

(72)発明者 浦野 泰治

茨城県つくば市松代2-25-10

(72)発明者 逸見 恵次

茨城県つくば市下広岡668-37

(74)代理人 弁理士 ▲吉▼川 俊雄

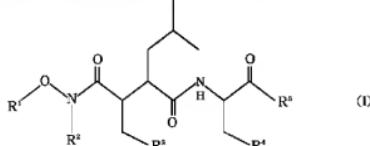
(54)【発明の名称】 新規な化合物とその製造法

医薬として許容される塩を提供することである。

(57)【要約】

【目的】 この発明の目的は、コラゲナーゼ阻害活性などの薬理活性を有する新規で有用な化合物およびその

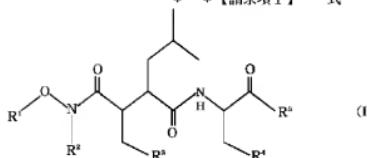
【構成】 式



〔式中、R¹は水素またはヒドロキシ保護基、R²は水素、低級アルキル基またはアミノ保護基、R³は水素または2-チエニルチオ基、R⁴は2-ビリジル基またはそのN-オキサイド、4-ビリジル基、フェニル基または4-メトキシフェニル基、R⁵は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または置換基を有するアミノ基、をそれ

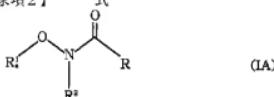
ぞれ意味する。ただし、R¹およびR²がそれぞれ水素である場合、R⁴が2-ビリジル基またはそのN-オキサイドもしくは4-ビリジル基となることを条件とする。〕で表される化合物または医薬として許容されるそれらの塩。

【特許請求の範囲】



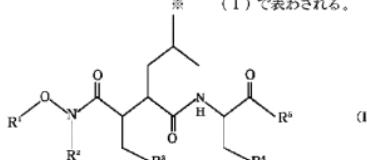
【式中、R¹は水素またはヒドロキシ保護基、
R²は水素、低級アルキル基またはアミノ保護基、
R³は水素または2-チエニルチオ基、
R⁴は2-ビリジル基またはそのN-オキサイド、4-
ビリジル基、フェニル基または4-メトキシフェニル
基、
R⁵は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または置換基
を有するアミノ基、をそれぞれ意味する。
ただし、R¹およびR²がそれぞれ水素である場合、R⁴
が2-ビリジル基またはそのN-オキサイドもしくは4-
ビリジル基となることを条件とする。】で表される化
合物または医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項2】 式



【式中、R¹はアシル基、
R²はアシルオキシメチル基、
R³は有機基をそれぞれ意味する。】で表される保護された
ヒドロキサム酸誘導体またはその塩。

【請求項3】 請求項1に記載の化合物または医薬と
して許容されるその塩のコラゲナーゼ阻害剤としての用
途。



【0004】【式中、R¹は水素またはヒドロキシ保護基、
R²は水素、低級アルキル基またはアミノ保護基、
R³は水素または2-チエニルチオ基、R⁴は2-ビリジ
ル基またはそのN-オキサイド、4-ビリジル基、フェ
ニル基または4-メトキシフェニル基、R⁵は、ヒドロ
キシ基、低級アルコキシ基または置換基を有するアミノ
基、をそれぞれ意味する。ただし、R¹およびR²がそれ
ぞれ水素である場合、R⁴が2-ビリジル基またはその ★50

10*【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業状の利用分野】この発明は新規な化合物およびそ
の医薬として許容される塩に関する。より詳しくは、こ
の発明は、コラゲナーゼ阻害剤として有用な新規な化合
物およびその医薬として許容される塩、その製造方法、
それを含有する医薬組成物、コラゲナーゼ媒介疾患の治
療および/または予防法に関する。この発明の一つの目
的是は、コラゲナーゼ阻害活性などの薬理活性を有する新
規で有用な化合物およびその医薬として許容される塩を
20 提供することである。この発明の他の目的は、前記の化
合物およびその塩の製造法を提供することである。

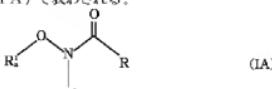
【0002】この発明のさらに他の目的は、前記の化合
物またはその医薬として許容される塩を有効成分として
含有する医薬組成物を提供することである。この発明の
いま一つの目的は、コラゲナーゼ媒介疾患の治療および
/または予防のために、それを用いる方法を提供するこ
とである。他の様相においては、この発明の一つの目的
は、ヒドロキサム酸の保護基、保護されたヒドロキサム
酸誘導体およびその塩を提供することである。この様相
での他の目的は、前記の保護されたヒドロキサム酸誘導
体およびその塩の製造法を提供することである。

【0003】

【発明の構成】この発明の目的化合物は、下記の一般式
(I) で表わされる。

★N-オキサイドとなることを条件とする。】

【0005】この発明の他の目的化合物は、下記の一般式
(IA) で表わされる。

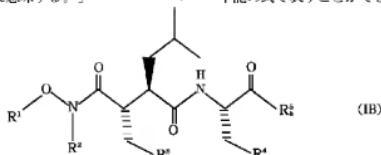


16

[式中、R^{1a}はアシル基、R^{2a}はアシルオキシメチル基、Rは有機基、をそれぞれ意味する。]

10

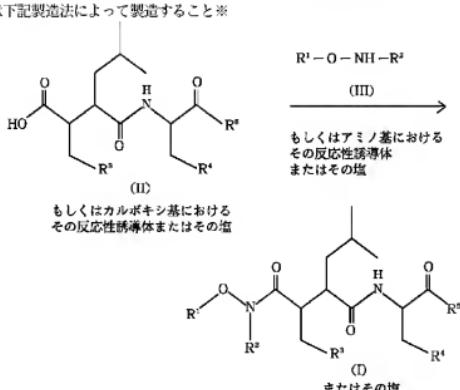
*さらに、最も強力な活性を有する目的化合物（I）は、下記の式で表すことができる



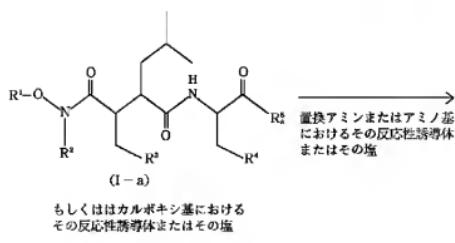
(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ前記定義の通りである。この発明に従って、新規な化合物(Ⅰ)およびその塩は下記製造法によって製造することを

卷之三

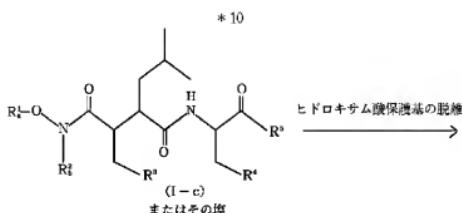
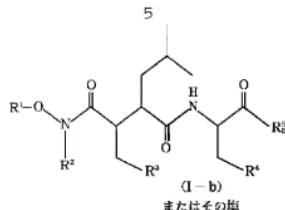
【0006】製造法1



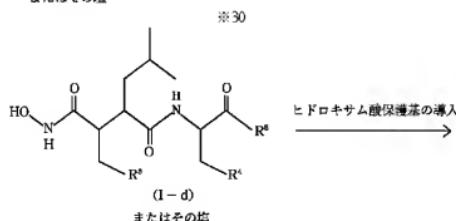
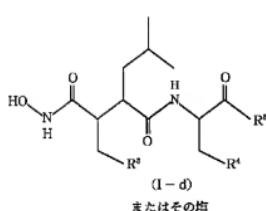
[0007] 製造法2



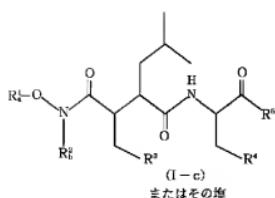
*【0008】製造法3



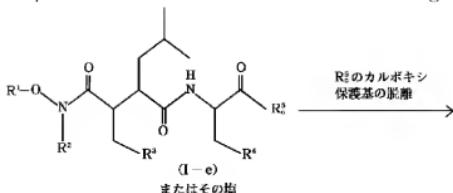
*【0009】製造法4



★【0010】製造法5

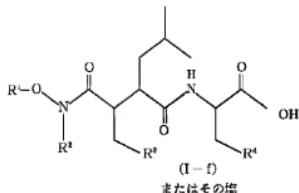


7

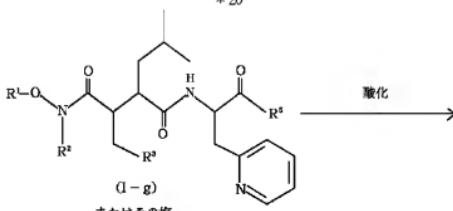


88

＊【0011】製造法6



本 20



※コキシ基、R⁶はヒドロキシ保護基、をそれぞれ示す。)

【0012】化合物（IA）は、対応する遊離酸誘導体よりも大きい経口吸収性を示し、ヒトまたは動物の体内で遊離ヒドロキサム酸誘導体に変換できるので、有用な保護されたヒドロキサム酸誘導体であり、この目的のためのR¹aおよびR²b（またはR²a）の好みの例としては、それぞれ、低級アルカノイル基および水素、40 低級アルカノイル基および低級アルカノイルオキシメチル基を挙げることができ、特に最も好ましい例としては、それぞれ、ビパロイル基および水素、またはビパロイル基およびビパロイルオキシメチル基を挙げができる。化合物（IA）は下記の式によって製造することができる。

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ前記定義の通りであり、R^{1a}はヒドロキシ保護基、R^{2a}は水素またはアミノ保護基、R^{5a}はヒドロキシ基または低級アルコキシ基、R^{5b}は置換アミノ基、R^{5c}は低級アルキ

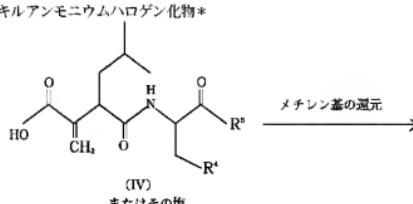


【0013】(式中、R、R¹およびR²は、それぞれ前記定義の通りである。)

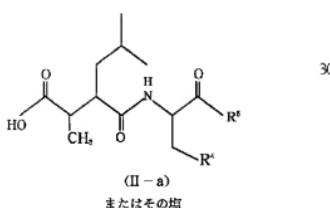
この反応は、製造法4の反応と実質的に同じ方法で実施することができ、したがって、この反応の詳細は、下記の製造法4の説明を参照すればよい。これに関して、製造法4で用いられるヒドロキサム酸保護基の好ましい導入剤としては、塩基(たとえば炭酸カリウムなど)の存在下で使用される低級アルカノイルオキシメチルハロゲン化物(たとえば塩化ビパロイルオキシメチルなど)およびテトラ(低級)アルキルアンモニウムハロゲン化物*

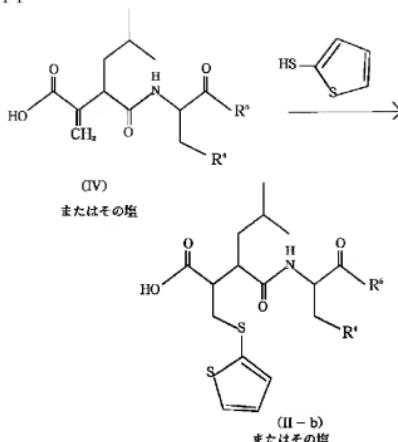
* (たとえばヨウ化テトラブチルアンモニウムなど)、低級アルカノ酸無水物(たとえば無水酢酸、無水ビバル酸など)とトリアルキルアミン(たとえばN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミンなど)などの塩基との組み合わせなどを挙げることができる。製造法1に用いられる出発原料化合物(II)は新規であり、以下の式にしたがって、あるいは慣用の方法で製造することができる。

【0014】製造法A



※【0015】製造法B





【0016】(式中、R⁴およびR⁵は、それぞれ前記定義の通りである。)

目的化合物(1)の医薬として許容される好適な塩は、慣用の無毒性の塩であって、有機酸塩(たとえば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸塩、トルエンスルホン酸塩など)や無機酸塩(たとえば塗酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、磷酸塩など)などの酸付加塩、またはアミノ酸(たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)などの塩基との塩、アルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩、有機塩基塩(たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ビリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジイペンジルエチレンジアミン塩など)などを挙げることができる。この明細書の上および以下の記載において、この発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下に詳細に説明する。特に指示しない限り、「低級」とは、炭素原子数1ないし6(または、低級アルケニル基の場合には2ないし6)、好ましくは1ないし4(または、低級アルケニル基の場合には2ないし4)を意味し、「高級」とは、炭素原子数が6を超え、好ましくは7ないし12を意味する。

【0017】好適な「ヒドロキシ保護基」としては、慣用のヒドロキシ保護基、たとえば下記のアシル、モノまたはジまたはトリフェニル(低級)アルキル(たとえばベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、フェネチル、ナ*

*フチルメチルなど)などのアル(低級)アルキルなど; トリ(低級)アルキルシリル(たとえばトリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチルシリルなど)、トリアリールシリル(たとえばトリフェニルシリルなど)、トリアル(低級)アルキルシリル(たとえばトリベンジルシリルなど)などのトリ置換シリルなどを挙げることができる。このように定義されて30いる「ヒドロキシ保護基」の好ましいものとしては、C₆-C₁₀アロイル、C₆-C₁₀アル(低級)アルキルおよび低級アルカノイルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、ベンジル、アセチルおよびビパロイルを挙げることができる。

【0018】好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシル、ならびに芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシルであって、カルボン酸、炭酸、カルバミン酸、スルホン酸などの酸から誘導されたアシルを挙げができる。

40 【0019】この脂肪族アシルとしては、飽和または不飽和の非環式または環式のもの、たとえばカルバモイル、低級アルカノイル(たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ビパロイル、ヘキサノイルなど)、低級アルカノスルホニル(たとえばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニルなど)、低級アルコキカルボニル(たとえばメトキカルボニル、エトキカルボニル、tert-ブロキカルボニル、ブロキカルボニル、低級アルケノイル(たとえばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイ

ルなど)、(C₉—C₇)シクロアルカンカルボニル(たとえばシクロヘキサンカルボニルなど)、(C₉—C₇)シクロアルキル(低級)アルカノイル(たとえばシクロアルキルアセチルなど)、アミジノ、低級アルコキサリル(たとえばメトキサリル、エトキサリル、tert-ブロトキサリルなど)などの保護されたカルボキシカルボニル、低級または高級アルキルカルバモイル(たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、2-メチルブチルカルバモイル、ベンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル、ヘプチルカルバモイル、オクチルカルバモイル、ノニルカルバモイルなど)、ジ(低級)アルキルカルバモイル「たとえばジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジアプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、ジヘキシルカルバモイルなど)、C₉—C₇シクロアルキルカルバモイル(たとえばシクロアプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロベンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル、シクロヘプチルカルバモイルなど)、N-低級アルキル—N-(C₉—C₇)シクロアルキルカルバモイル(たとえばN-メチル—N-シクロアプロピルカルバモイル、N-メチル—N-シクロヘキシルカルバモイル、N-エチル—N-シクロヘキシルカルバモイル、N-ブロピル—N-ヘキシルカルバモイルなど)、ジ(C₉—C₇)シクロヘキシルカルバモイル(たとえばジシクロアプロピルカルバモイル、ジシクロベンチルカルバモイル、ジシクロヘキシルカルバモイルなど)、N-「ジ(低級)アルキルカルバモイル」(C₉—C₇)シクロアルキル「カルバモイル(たとえばN-(1-ジメチルカルバモイルシクロヘキシル)カルバモイルなど)、N-「ジ(低級)アルキルカルバモイル(低級)アルキル(C₉—C₇)シクロアルキル」カルバモイル(たとえばN-「1-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル」カルバモイルなど)、N-「カルバモイル(低級)アルキル」カルバモイル(たとえばN-「1-カルバモイル—2-メチルブチル」カルバモイルなど)、N-「N-(低級)アルキルカルバモイル」カルバモイル(たとえばN-「1-イソブチルカルバモイル—2-メチルブチル」カルバモイルなど)、N-「N, N-低級アルキレンカルバモイル(低級)アルキル」カルバモイル(たとえばN-「2-メチル—1-(ビペリジノカルボニル)ブチル」カルバモイルなど)、N-「N, N-ジ(低級)アルキルカルバモイル(低級)アルキル」カルバモイル(たとえばN-(ジメチルカルバモイルメチル)カルバモイル、N-「1-(ジメチルカルバモイル)エチル」カルバモイル、N-「1-(ジメチルカルバモイル)2-メチルアプロピル」カルバモイル、N-「2, 2-ジメチル—1-(ジメチルカルバモイル)プロピル」カルバモイル、N-

【2-メチル—1-(ジメチルカルバモイル)ブチル】カルバモイル、N-「2-メチル—1-(ジエチルカルバモイル)ブチル」カルバモイル、N-「3-メチル—1-(ジメチルカルバモイル)ブチル」カルバモイル、N-「1-ジメチルカルバモイル」カルバモイルなど)、N-(低級)アルキル—N-[N, N-ジ(低級)アルキルカルバモイル](低級)アルキルカルバモイル(たとえばN-メチル—N-[1-ジメチルカルバモイル—2-メチルブチル]カルバモイル、N-メチル—N-[1-ジメチルカルバモイル—3-メチルブチル]カルバモイルなど)などを挙げることができる。【0020】芳香族アシルとしては、C₆—C₁₀アロイル(たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイルなど)、C₆—C₁₀アレンスルホニル(たとえばベンゼンスルホニル、トルなど)、C₆—C₁₀アリールカルバモイル(たとえばフェニルカルバモイルなど)、C₆—C₁₀アリールオキサリル(たとえばフェニルオキサリルなど)などを挙げることができる。【0021】複素環アシルとしては、複素環カルバニル(たとえばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、チアゾリルカルボニル、チアジアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルなど)、低級アルキレンアミノカルバニル(たとえばアジジン—1-イルカルボニル、アゼチジン—1-イルカルボニル、ビロリジン—1-イルカルボニル、ビペリジン—1-イルカルボニル、ヘキサヒドロ—1H—アゼビン—1-イルカルボニル、オクタヒドロアゾシン—1-イルカルボニル、テトラヒドロキノリンカルボニル、テトラヒドロイソキノリンカルボニル、テトラヒドロビリジンカルボニルなど)、複素環カルバモイル(たとえばビリジンカルバモイル、ビペリジンカルバモイルなど)などを挙げることができる。【0022】芳香族基で置換された脂肪族アシルとしては、フェニル(低級)アルカノイル(たとえばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルヘキサノイルなど)などの(C₆—C₁₀)アル(低級)アルカノイル、フェニル(低級)アルコキシカルボニル(たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)などのアル(低級)アルコキシカルボニル、フェノキシ(低級)アルカノイル(たとえばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなど)、フェニル(低級)アルコキサリル(たとえばベンジルオキサリルなど)などのアル(低級)アルコキサリル、フェニル(低級)アルケノイル(たとえばシンナモイルなど)などのアル(低級)アルケノイル、アル(低級)アルキルスルホニル(たとえばベンジルスルホニルなど)などを挙げることができる。【0023】複素環基で置換された脂肪族アシルとしては、複素環(低級)アルカノイル(たとえばチエニルア

セチル、イミダゾリルアセチル、フリルアセチル、テトラゾリルアセチル、チアゾリルアセチル、チアシアゾリルアセチル、チニルプロピオニル、チアジアゾリルプロピオニル、ビリジルアセチルなど)、複素環低級アルキルカルバモイル(たとえばビリジルメチルカルバモイルなど)などを挙げることができる。

【0024】これらのアシル基は、1個以上の、より好ましくは、1ないし3個の適當な置換基でさらに置換されていてもよく、そのような置換基としては、カルボキシ、低級アルキル(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなど)、ハロゲン(たとえば塩素、臭素、ヨウ素、フッ素)、カルバモイル、アミノ、低級アルカノイルアミノ(たとえばホルマミド、アセトアミド、プロピオニアミドなど)などの保護されたアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ(たとえばtert-ブロキシカルボニルボニルアミノなど)、低級アルキルスルホニル(たとえばメチルスルホニルなど)、アリールスルホニル(たとえばフェニルスルホニル、トルソなど)、アル(低級)アルキル(たとえばベンジルなど)、低級アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブロキシなど)、カルボキシ、下記のような保護されたカルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル(たとえばカルボキシメチル、カルボキシエチルなど)、保護されたカルボキシ(低級)アルキル(たとえばtert-ブロキシカルボニルメチルなど)などを挙げることができる。

【0025】好適な「低級アルキル基」または低級アルキル部分としては、特に指示しない限り、直鎖または分枝状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどを挙げができる、最も好ましい例としては、R⁵としてメチルを挙げができる。好適な「アミノ保護基」としては、上記のアシル、アシルオキシメチルなどの慣用のものを、より好ましい例としては、低級アルカノイルおよび低級アルカノイルオキシメチルを、最も好ましいものとしては、ビバロイルオキシメチルを挙げができる。

【0026】前記の「アシルオキシメチル」の好適なアシル部分としては、上記に示すものと同じものを挙げることができ、より好ましい例としては、低級アルカノイルを、最も好ましいアシルオキシメチルとしては、ビバロイルオキシメチルを挙げができる。

【0027】好適な「低級アルコキシ基」または低級アルコキシ部分としては、特に指示しない限り、直鎖または分枝状のもの、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブロキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを挙げができる、最も好ましい例としては、R⁵としてメトキシを挙げができる。

【0028】好適な「置換アミノ基」および置換されたアミン中の置換アミノ部分としては、低級アルキルアミノ、低級アルコキシアミノ、ヒドロキシ(低級)アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロ(低級)アルキルアミノ、置換されていてもよい複素環アミノ、置換されていてもよい塩素含有複素環基、式：-N-H-A-X-C-O-R⁶(式中、R⁶は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、モノまたはジ(低級)アルキルアミノ基、N-(低級)アルキル-N-[ヒドロキシ(低級)アルキル]アミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよい塩素含有複素環基、置換されていてもよいシクロ(低級)アルキル(低級)アルキル基；Aは、低級アルキレン基；Xは、オキサ基、イミノ基または低級アルキルイミノ基をそれぞれ意味する。)で表される基を挙げができる。

【0029】好ましい「低級アルキルアミノ基」としては、C₁-C₄アルキルアミノを挙げができる、最も好ましいものとしては、メチルアミノを挙げができる。好ましい「低級アルコキシアミノ基」としては、C₁-C₄アルコキシアミノを挙げができる。

【0030】好ましい「ヒドロキシ(低級)アルキルアミノ基」としては、下記のヒドロキシ(低級)アルキルで置換されたアミノ基を挙げができる、より好ましい例としては、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキルを、最も好ましいものとしては、2-ヒドロキシエチルアミノを挙げができる。好ましい「置換されていてもよいシクロ(低級)アルキルアミノ基」は、下記のシクロ(低級)アルキルで置換されたアミノ基を意味し、前記のシクロ(低級)アルキルは、ヒドロキシ、低級アルキルなどの1個以上、好ましくは、1または2個の適當な置換基で任意に置換されており、より好ましい例としては、ヒドロキシで置換されていてもよいシクロ(C₃-C₆)アルキルアミノを挙げができる。最も好ましいものとしては、4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノを挙げができる。

【0031】好適な「シクロ(低級)アルキル基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシルなどのシクロ(C₃-C₆)アルキルを挙げができる、最も好ましい例としては、シクロヘキシルを挙げができる。

【0032】好ましい「置換されていてもよい複素環アミノ基」は、下記の複素環基で置換されたアミノ基を意味し、前記の複素環基は、下記の保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、下記のハロゲンなどの1個以上、好ましくは、1個または2個の適當な置換基で任意に置換されており、より好ましい例としては、低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい複素環アミノを挙げができる。前記の複素環基は、塩素原子を1ないし4個を有する5ないし7員の不飽和複素環基であって、最も好ましい例としては、1-エトキシカルボニル

ビペルジン-4-イルアミノを擧げることができる。好適な「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の單環式または多環式複素環基を擧げができる。

【0033】好ましい複素環基としては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素單環基、たとえばアゼビニル（たとえば1H-アゼビニルなど）、ピロリル、ピロニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルとそのN-オキサイド、ジヒドロピリジル、ピリミジンル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の飽和複素單環基、たとえばバーヒドロアゼビニル（たとえばバーヒドロ-1H-アゼビニルなど）、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ビペルジン、ビペラジニルなど；

【0034】窒素原子1ないし4個を有する7ないし12員の不飽和複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど；窒素原子1ないし4個を有する7ないし12員の飽和複素環基、たとえば、7-アゼビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アゼビシクロ[3.2.2]ノナニルなど；

【0035】酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素單環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の飽和複素單環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素單環基、たとえばモルホリニル、シドノニルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員の不飽和複合複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素單環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）、ジヒドロチアジニルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の飽和複素單環基、たとえばチアゾリジニルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個

を有する7ないし12員の不飽和複合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；酸素原子1個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素單環基、たとえばジヒドロオキサチニルなど；硫黄原子1ないし2個を有する7ないし12員の不飽和複合複素環基、たとえばベンゾチエニル、ベンゾチニルなど；酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員（より好ましくは5ないし7員）の不飽和複素單環基、たとえばジヒドロオキサチニルなど；などを擧げができる。好ましい「置換されていてもよい窒素含有複素環基」は、窒素原子を少なくとも1個有し、さらに他のヘテロ原子、たとえば酸素原子、硫黄原子などを任意に有する飽和または不飽和の單環式または多環式複素環基を意味し、前記の複素環基は、環窒素原子において隣接基に結合している。

【0036】好適な窒素含有複素環基としては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の不飽和複素單環基、たとえばピロル（-1-）イル、ピロリン（-1-）イル、イミダゾール（-1-）イル、ピラゾール（-1-）イル、テトラヒドロピリジン（-1-）イル（たとえば1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（-1-）イルなど）、トリアゾール（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾール（-4-）イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール（-1-）イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール（-2-）イルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリル（-1-）イルなど）、トリアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル（-4-）イル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル（-1-）イルなど）、テラヒドロピリジン（-1-）イルなど）、などを擧げができる。好ましい「置換されていてもよい窒素含有複素環基」は、窒素原子を少なくとも1個有し、さらに他のヘテロ原子、たとえば酸素原子、硫黄原子などを任意に有する飽和または不飽和の單環式または多環式複素環基を意味し、前記の複素環基は、環窒素原子において隣接基に結合している。

【0037】好適な窒素含有複素環基としては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の不飽和複素單環基、たとえばピロル（-1-）イル、ピロリン（-1-）イル、イミダゾール（-1-）イル、ピラゾール（-1-）イル、テトラヒドロピリジン（-1-）イル（たとえば1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（-1-）イルなど）、トリアゾール（-1-）イル、2H-テトラゾリル（-2-）イルなど）、ジヒドロトリアジニル（たとえば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン（-4-）イル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン（-2-）イルなど）、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、テトラヒドロピリジル（たとえば1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（-1-）イルなど）など；

【0038】窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の飽和複素單環基、たとえばアゼチジン（-1-）イル、ピロリジン（-1-）イル、イミダゾリジン（-1-）（または-3-）イル、ビペルジン（-1-）イル、ピラゾリジン（-1-）イル、ビペラジン（-1-）イルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の不飽和複素單環基、たとえばオキサジニル（たとえば4H-1, 4-オキサジン（-4-）イルなど）、オキサジアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-オキサジアゾリル（-4-）イルなど）など；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の飽和複素單環基、たとえばモルホリ（-4-）イル

など；

【0039】硫黄原子1ないし3個および空素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の不飽和複素单環基、たとえばチアゾリニル（たとえば1, 3-チアゾリン（-3-）イル、1, 2-チアゾリン（-2-）イルなど）など；硫黄原子1ないし2個および空素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5ないし7員の飽和複素单環基、たとえばチアゾリジニル（たとえば1, 3-チアゾリン（-3-）イル、1, 2-チアゾリン（-2-）イルなど）など；を挙げることができ、前記の空素含有複素環基は、1個以上の適当な置換基、たとえば低級アルカノイル（たとえばアセチルなど）、低級アルキルアミノカルボニル（たとえばメチルアミノカルボニルなど）、低級アルコキシカルボニル（たとえばエトキシカルボニルなど）、ヒドロキシなどを任意に置換される。

【0040】このように定義される「置換されていてもよい空素含有複素環基」の好ましい例としては、空素原子1ないし4個および/または酸素原子1ないし2個を有する5ないし7員の飽和または不飽和複素单環基であって、たとえば低級アルカノイル、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルコキシカルボニルおよびヒドロキシなどの適当な置換基1個または2個で置換されていてもよいものを作り上げることができ、最も好ましい例としては、R¹として、ヘプタヒドロアゼビン-1-イルおよびモルホリノを挙げることができる。

【0041】好適な「アリール基」またはアリール部分としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、ナフチルなどのC₆-C₁₀アリールを挙げることができる。好ましいアリールオキシとしては、フェノキシを挙げることができる。好適な「モノまたはジ（低級）アルキルアミノ基」は、上記の低級アルキル基1個または2個で置換されたアミノ基を意味し、より好ましい例としては、ジ（低級）アルキルアミノを、最も好ましいものとしては、ジメチルアミノを挙げることができる。

【0042】好適な「N-（低級）アルキル-N-【ヒドロキシ（低級）アルキル】アミノ基」としては、N-メチル-N-（ヒドロキシエチル）アミノなどを挙げることができ、より好ましい例としては、N-（C₁-C₄）アルキル-N-【ヒドロキシ（C₁-C₄）アルキル】アミノを挙げることができる。

【0043】好適な「置換されていてもよいアリールアミノ基」としては、C₆-C₁₀アリールアミノ、たとえばフェニルアミノ、トリルアミノ、キシリルアミノ、メシチルアミノおよびナフチルアミノなどを挙げることができ、その各々は、1個以上、好ましくは1個または2個の適当な置換基、たとえば下記のハロ（低級）アルキルで任意に置換されており、より好ましい例としては、トリハロ（C₁-C₄）アルキルで置換されていてもよい

フェニルアミノを挙げることができ、最も好ましいものとしては、4-トリフルオロメチルフェニルアミノを挙げができる。

【0044】好ましい「ハロ（低級）アルキル基」は、1個以上、好ましくは1ないし3個のハロゲンで置換された前記の低級アルキルを意味し、より好ましい例としては、トリハロ（低級）アルキルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、トリフルオロメチルを挙げができる。好適な「置換されていてもよいシクロ（低級）アルキル（低級）アルキル基」としては、シクロ（低級）アルキルで置換された低級アルキルを挙げができる。前記のシクロ（低級）アルキルは、1個またはそれ以上、好ましくは1個または2個の適当な置換基、たとえばドロキシなどで任意に置換されており、より好ましい例としては、ヒドロキシで置換されていてもよいシクロ（C₃-C₆）アルキル（C₁-C₄）アルキルを挙げができる。

【0045】好適な「低級アルキレン基」としては、直鎖または分枝状のもの、たとえばメチレン、エチレン、20 プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペタメチレン、ヘキサメチレンなどを挙げることができ、最も好ましい例としては、メチレンを挙げができる。好適な「低級アルキルイミノ基」としては、慣用のもの、たとえばメチルイミノ、エチルイミノ、プロピルイミノ、イソプロピルイミノ、ブチルイミノ、ベンチルイミノ、ヘキシルイミノなどを挙げることができ、より好ましい例としては、C₁-C₄アルキルイミノを、最も好ましいものとしては、メチルイミノを挙げができる。

30 【0046】このように定義された「式：NH-A-X-CO-R⁶で表される基」の好ましい例としては、低級アルカノイルアミノ（低級）アルキルアミノ、ジ（低級）アルキルカルボニルオキシ（低級）アルキルアミノ、N', N'-ジメチルウレイド（低級）アルキルアミノ、[N'-トリハロ（低級）アルキルフェニルウレイド]（低級）アルキルアミノ、ヘプタヒドロアゼビン-1-イルカルボニルアミノ（低級）アルキルアミノ、モルホリノカルボニルアミノ（低級）アルキルアミノおよび[N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ]40 （低級）アルキルアミノを挙げることができ、最も好ましいものとしては、2-（アセチルアミノ）エチルアミノ、2-（ジメチルカルボニルオキシ）エチルアミノ、2-（N', N'-ジメチルウレイド）エチルアミノ、2-[N'-（4-トリフルオロメチルフェニル）ウレイド]エチルアミノ、2-（ヘプタヒドロアゼビン-1-イルカルボニルアミノ）エチルアミノ、2-（モルホリノカルボニルアミノ）エチルアミノおよび2-（N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ）エチルアミノを挙げができる。

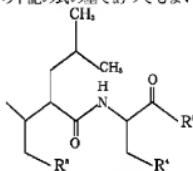
【0047】R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の好ましい

例は下記の通りである。R¹は水素またはヒドロキシ保護基、R²は水素、低級アルキル基またはアミノ保護基、R³は水素または2-チニルチオ基、R⁴は2-ビリジル基またはそのN-オキサイド、4-ビリジル基、フェニル基または4-メトキシフェニル基、R⁵はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシアミノ基、N-（低級）アルキル-N-（低級）アルコキシアミノ基、モノ-またはジ-ヒドロキシ（低級）アルキルアミノ基、保護されたモノ-またはジ-ヒドロキシ（低級）アルキルアミノ基、置換されていてもよいシクロ（低級）アルキルアミノ基、置換されていてもよいシクロ（低級）アルキル（低級）アルキルアミノ基、置換されていてもよい複素環アミノ基、置換されていてもよい複素環含有複素環基、置換されていてもよいアリール（低級）アルキルアミノ基、置換されていてもよい複素環（低級）アルキル、ヒドロ（低級）アルキルアミノ基、N-（低級）アルカノイルヒドラジノ基、式：NH-A-X-CO-R⁶で表される基、（式中、R⁶は低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、モノまたはジ（低級）アルキルアミノ基、N-（低級）アルキル-N-〔ヒドロキシ（低級）アルキル〕アミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよい複素環含有複素環基、置換されていてもよいシクロ（低級）アルキル（低級）アルキル基、Aは低級アルキレン基、Xは、オキサ基、イミノ基または低級アルキルイミノ基。ただし、R¹およびR²がそれぞれ水素である場合、R⁴が2-ビリジル基またはそのN-オキサイドもしくは4-ビリジル基となることを条件とする。目的化合物（I）のR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵のより好ましい例は下記の通りである。

【0048】R¹は水素、C₆-C₁₀アロイル基、C₆-C₁₀アル（低級）アルキル基または低級アルカノイル基、R²は水素、低級アルキル基、低級アルカノイル基または低級アルカノイルオキシメチル基、R³は水素または2-チニルチオ基、R⁴は2-ビリジル基またはそのN-オキサイド、フェニル基または4-メトキシフェニル基、R⁵はヒドロキシ基；低級アルコキシ基；低級アルキルアミノ基；低級アルコキシアミノ基；ヒドロキシ（低級）アルキルアミノ基；ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロ（C₃-C₈）アルキルアミノ基；低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい複素環アミノ基；前記の複素環基は、空素原子1ないし4個を有する5ないし7員の不飽和複素環基；低級アルカノイル、低級アルキルアミノカルボニル、低級アルコキシカルボニルおよびヒドロキシ基なる群により置換されていてもよい、空素原子1ないし4個および/または酸素原子1ないし2個を有する5ないし7員の飽和または不飽和複素環基；低級アルカノイルアミノ（低級）アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ（低級）アルキルアミノ、フェノキシカルボニルアミノ

（低級）アルキルアミノ、〔N-、N'-ジ（低級）アルキルウレイド〕（低級）アルキルアミノ、〔N-（低級）アルキル-N'、N'-ジ（低級）アルキルウレイド〕（低級）アルキルアミノ、〔ジ（低級）アルキルカルバモイルオキシ〕（低級）アルキルアミノ、〔N-（低級）アルキル-N-ヒドロキシ（低級）アルキルカルバモイルオキシ〕（低級）アルキルアミノ、〔フェニルカルバモイルオキシ〕（低級）アルキルアミノ、〔N'-フェニル〔トリハロ（低級）アルキル〕で置換されていてもよい〕ウレイド〕（低級）アルキルアミノ、ビペリジナルカルボニルオキシ（低級）アルキルアミノ、モルホリノカルボニルオキシ（低級）アルキルアミノ、モルホリノカルボニルアミノ（低級）アルキルアミノ、〔N-（低級）アルキル-N-〔モルホリノカルボニル〕アミノ〕（低級）アルキルアミノ、（ヘプタヒドロアゼビン-1-イルカルボニル）アミノ（低級）アルキルアミノである。

【0049】ただし、R¹およびR²がそれぞれ水素である場合、R⁴が2-ビリジル基またはそのN-オキサイドとなることを条件とする。Rの好適な「有機基」は、「HO-NH-CO-」のヒドロキサモイル部分に連接され得るいかなる有機基、たとえば化合物（I）の残基、すなわち下記の式の基であってもよい。



【0050】このヒドロキサモ酸保護基により保護され得るこのような化合物の他のものは、下記の文書に述べられている。

- 1) 日本特許公開公報平4-149170
- 2) ヨーロッパ特許公報 No. 236872, 2 74453, 4 89579および4 97192
- 3) イギリス特許公報 No. 2268934
- 4) アメリカ特許 No. 5256657
- 40) 5) 国際特許公報 No. WO90/05716, W 090/05719, WO91/02716, WO91/08222, WO92/09282, WO92/09556, WO92/09563, WO92/0956
- 4、 WO92/09565, WO92/13831, W 092/17460, WO92/22523, WO93/09090, WO93/09097, WO93/24475, WO94/02446およびWO94/02447
- 目的化合物（I）の製造法を次に詳細に説明する。
- 50) 【0051】製造法1

目的化合物(I)またはその塩は、化合物(I)もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物(III)もしくはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより製造することができる。化合物(III)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(III)をアルデヒド、ケトンなどのカルボニル化合物と反応させて生成されるシップ塩基型イミノまたはその互変異性エナミン型異性体；化合物(III)をビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素などのシリル化化合物と反応させて生成されるシリル誘導体；化合物(III)を三塩化鉄またはホスゲンと反応させて生成される誘導体などを挙げることができる。

【0052】化合物(III)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について示した酸付加塩を挙げることができる。化合物(I)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酢酸/ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げることができる。反応性誘導体の好適な例としては、酢酸塩化物；置換酸(たとえばジアルキル換酸、フェニル換酸、ジフェニル換酸、ジベンジル換酸、ハロゲン化酸など)、ジアルキル亜硝酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(たとえばメタスルホン酸など)、脂肪族カルボン酸(たとえば酢酸、ブロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ビパラ酸、ベンタン酸、イソベンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酪酸など)、または芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルビラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；または活性エステル(たとえばアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル【 $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+ = \text{CH}_2$ 】エステル、ビニルエステル、プロパリギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ベンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ビラニルエステル、ビリジルエステル、ビペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど)、またはN-ヒドロキシ化合物(たとえばN、N-ジメチルヒドロキシラミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ペリドン、N-ヒドロキシカハク酸イミド、N-ヒドロキシタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ペンゾトリゾールなど)とのエステルなどを挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(III)の種類に応じてこれらの中から任意に選択できる。

【0053】化合物(I)およびその反応性誘導体の

好適な塩としては、化合物(I)で示したものと同じものを挙げることができる。この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒は水と混合して使用してもよい。

10 【0054】この反応において、化合物(I)が遊離酸またはその塩の形で使用される場合、この反応は慣用の締合剤の存在下で行われることが好ましく、締合剤の例としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-[N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド；N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド；1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)；ベンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルキシキ-1-クロロエチレン；トリアルキル亜硝酸塩、ボリ換酸エチル；ボリ換酸イソプロピル；オキシ塩化鉄(塩化ホスホリル)；三塩化鉄；ジフェニルホスホリルジアド；塩化チオニル；塩化オキサリル；ハロ素酸低級アルキル【たとえばクロロ換酸エチル、クロロ換酸イソプロピルなど】；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサリウム塩；水酸化30 2-エチル-1-(m-スルホフェニル)イソオキサリウム分子内塩；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-エトロ-1H-ベンゾトリアゾール；N, N-ジメチルホルムアミドを塩化チオニル、ホスゲン、クロロ硫酸トリクロロメチル、オキシ塩化鉄などと反応させて調製されるいかゆるビスマイヤー試薬など；などを挙げることができる。

30 【0055】この反応は、アルカリ金属重炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン(たとえばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンなど)、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどの無機または有機の塩基の存在下で行うこともできる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加温下で反応は行われる。

【0056】製造法2

目的化合物(I-b)またはその塩は、化合物(I-a)もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、置換されたアミンまたはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによ

って製造することができる。

【0057】化合物(I-a)とその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I-I)について示したものを持げることができる。置換されたアミンとその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I-I-I)について示したものを持げることができる。記号「R¹」のアシル基がカルバミン酸から誘導されたものである場合、出発置換アミンは、通常、イソシアネートの形で使用される。

【0058】この反応は製造法1と実質的に同様に行うことができ、そのためこの反応の反応様式ならびに反応条件(たとえば反応性誘導体、溶媒、塩基反応温度など)は、製造法1における説明を参照すればよい。

【0059】製造法3

目的化合物(I-d)またはその塩は、化合物(I-c)またはその塩をヒドロキサム酸保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。化合物(I-c)および(I-d)の好適な塩としては、化合物(I)について示したものを挙げることができる。この反応は、加水分解、還元などを含む加溶媒分解などの慣用の方法にしたがって行われる。この加溶媒分解は、塩基またはルイス酸などの酸の存在下で行われることが好ましい。

【0060】好適な塩基としては、アルカリ金属(たとえばナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(たとえばマグネシウム、カルシウムなど)、それらの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩、ヒドロジン、トリアルキルアミン(たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、ビコリン、1, 5-ジアザビシクロ

[4, 3, 0]ノンーラーエン、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデーク-7-エンなどの無機および有機の塩基を挙げることができる。

【0061】好適な酸としては、有機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)、および無機酸(たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素、フッ化水素など)を挙げることができる。トリハロ酢酸(たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)などのルイス酸を用いる脱離反応は、カチオン捕捉剤(たとえばアニソール、フェノールなど)の存在下で行われることが好ましい。

【0062】この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合物または反応に悪影響を及ぼさない任意の他の溶媒中で行われる。液体の塩基または酸も溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で反応は行われる。脱離反応に適用できる還元方法としては、化学的還元および触媒還元を挙げるこ

とができる。

【0063】化学的還元に使用される好適な還元剤としては、金属(たとえば銅、亜鉛、鉄など)または金属化合物(たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど)と有機または無機の酸(たとえば塩酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合せを挙げることができる。接触還元に使用される好適な触媒としては、慣用の触媒、たとえば白金触媒(たとえば白金板、白金海綿、白金墨、コロイド白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(たとえばパラジウム海綿、パラジウム墨、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネニッケルなど)、コバルト触媒(たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒(たとえば還元鉄、ラネー鉄など)、銅触媒(たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)などを挙げることができる。

【0064】還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、ブロノール、N, N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元に使用する上記の酸が液体である場合、それらもまた溶媒として使用できる。また、接触還元に使用する好適な溶媒としては、上記の溶媒、および他の慣用の溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど、またはそれらの混合物を挙げることができる。この還元の反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし

30 加熱下で反応は行われる。

【0065】製造法4

目的化合物(I-c)またはその塩は、ヒドロキサム酸保護基を化合物(I-d)またはその塩に導入することによって製造することができる。この反応で使用されるヒドロキサム酸保護基の好適な導入剤としては、アル(低級)アルカノイル、低級アルカノイルオキシメチルおよびアルキルなど前記ヒドロキサム酸保護基を導入することができる慣用のアシル化剤を挙げることができる。

【0066】好適な例としては、アル(低級)アルカノイルハロゲン化物(たとえば塩化ベンジルなど)、低級アルカノイルオキシメチルハロゲン化物(たとえば塩化ビパロイルオキシメチルなど)、カルボン酸、炭酸、スルホ酸およびそれらの反応性誘導体、たとえば酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エスチルなどを挙げることができる。このような反応性誘導体の好ましい例としては、酸塩化物；酸臭化物；置換炭酸(たとえばジアルキル醋酸、フェニル醋酸、ジフェニル醋酸、ジベンジル醋酸、ハロゲン化磷酸など)、ジアルキル亜塩酸、亞硫酸、チオ硫酸、硫酸、アルキル炭酸(たとえば炭酸メチル、炭酸エチル、炭酸プロピルなど)、脂肪族

カルボン酸(たとえばビバル酸、ベンタノン酸、イソペントン酸、2-エチル酢酸、トリクロロ酢酸など)、芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)などの酸との混合酸無水物；对称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルビラゾール、トリアゾールおよびテトラゾールなどのイミノ官能基を含む複素環化合物との活性酸アミド、活性化エヌテル(たとえばp-ニトロフェニルエヌテル、2、4-ジニトロフェニルエヌテル、トリクロロフェニルエヌテル、ベンタクロロフェニルエヌテル、メシルフェニルエヌテル、フェニルアゾフェニルエヌテル、フェニルチオエヌテル、p-ニトロフェニルチオエヌテル、p-クレジルチオエヌテル、カルボキシメチルチオエヌテル、ビリジルエヌテル、ビペリジンエヌテル、8-キノリノリチオエヌテルなど)、またはN、N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ペニドリン、N-ヒドロキシクシンイミド、N-ヒドロキシタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-6-クロロベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物とのエステルなどを挙げることができる。

【0067】低級アルカノイルオキシメチルハロゲン化物がこの反応で使用される場合、この反応は、テトラ(低級)アルキルアンモニウムハロゲン化物(たとえばヨウ化テトラチルアンモニウムなど)の存在下で行うことができる。

【0068】この反応は、有機または無機の塩基の存在下で行うことができ、例えば、アルカリ金属(たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(たとえばカルシウムなど)、アルカリ金属水素化物(たとえば水素化ナトリウムなど)、アルカリ土類金属水素化物(たとえば水素化カルシウムなど)、アルカリ金属水酸化物(たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属重碳酸塩(たとえば重碳酸ナトリウム、重碳酸カリウムなど)、アルカリ金属アルコキシド(たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブロキシドなど)、アルカリ金属アルカン酸塩(たとえば酢酸ナトリウムなど)、トリアルキルアミン(たとえばトリエチルアミン、N、N-ジソプロピル-N-エチルアミンなど)、ビリジン化合物(たとえばビリジン、ルチジン、ビコリン、4-ジメチルアミノビリジンなど)、キノリンなどを挙げることができる。

【0069】この反応において、ヒドロキサム酸保護基の導入剤、並離酸またはその塩の形で使用される場合、反応は、縮合剤の存在下で行われることが好ましく、縮合剤の例としては、カルボジイミド化合物(たとえばN、N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(-4-ジエチルアミノ)シクロヘキシル)カルボジイミド、N、N'-ジエチソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミドなど)、ケテンイミン化合物(たとえばN、N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペントメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミンなど)；オレフィンまたはアセチレンエーテル化合物(たとえばエトキシアセチレン、β-クロロビニルエチルエーテル)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール誘導体(たとえば10-1-(イクロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ペニトロトリアゾールなど)のスルホン酸エヌテル、トリアルキルシリカ酸塩またはトリフェニルホスフィンと四塩化炭素、ジスルフィドまたはジアゼンジカルボキシレート(たとえばジアゼンジカルボン酸ジエチルなど)との組合せ、燐化合物(たとえばボリ燐酸エチル、ボリ燐酸イソプロピル、オキシ燐化燐、燐化ホスホリル、三塩化燐など)、燐化チオニル、燐化オキサリル、N-エチルベンズイソオキサリウム塩、N-エチルラーフェニルイソオキサリウム-3-スルホン酸塩、N、N-ジ(低級)アルキルホルムアミド(たとえばジメチルホルムアミドなど)、N-メチルホルムアミドなどのアミド化合物を燐化チオニル、オキシ燐化燐、ホスゲンなどのハロゲン化合物と反応させて調製される試薬(いわゆる「ビルスマイヤー試薬」)などを挙げることができる。

【0070】この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、アセトン、塩化メチレン、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、テトラヒドロフラン、ビリジン、N、N-ジメチルホルムアミドなど、またはそれらの混合物中で行われ、さらに、ヒドロキサム酸保護基導入剤が液体である場合、それも溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で反応は行われる。

【0071】製造法5
目的化合物(I-f)またはその塩は、化合物(I-e)またはその塩をR₁のカルボキシ保護基の脱離反応に付することによって製造することができる。化合物(I-e)および(I-f)の好適な塩としては、化合物(I)について示したものと挙げることができる。この脱離反応は、加溶媒分解、還元などのペプチド化学における慣用の方法にしたがって行うことができ、その詳細は、製造法3の記述を参照すればよい。

【0072】製造法6
化合物(I-h)またはその塩は、化合物(I-g)またはその塩の2-ビリジル基を酸化することによって製造することができる。化合物(I-g)および(I-h)の好適な塩としては、化合物(I)について示したのと同じものを挙げることができる。この反応で使用されるビリジル基の好適な酸化剤としては、ビリジル基を

ビリジル酸化物に変換できる慣用のもの、たとえば過マンガン酸カリウム、クロム化合物（たとえば三酢酸クロム、クロム酸、クロム酸ナトリウム、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸ビリジニウムなど）、m-クロロ過安息香酸などを挙げることができる。

【0073】この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒たとえば水、アセトン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、ピリジンなど、またはそれらの混合物で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却しない加熱下で反応は行われる。上記製法で得られた化合物は、粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿などの慣用の方法で分離し、精製することができる。目的化合物（I）は、慣用の方法でその塩に変換できる。化合物（I）および他の化合物は、不齊炭素原子に基づく1つもしくはそれ以上の立体異性体を含んでいてもよく、そのような異性体のすべておよびそれらの混合物もまた、本発明の範囲に含まれる。コラゲナーゼは、脊椎動物におけるコラーゲンの分解を誘発するものであり、結合組織の代謝および創傷治癒における正常な機能に加えて、多くの病理学的状態たとえばリウマチ性関節炎の場合の関節破壊、骨腫瘍、角膜潰瘍、腫瘍転移、変形性関節炎、経皮経腔冠状動脈管閉塞後の臓器再狭窄、骨粗鬆症、乾癬、慢性活動性肝炎、自己免疫性角膜炎などを関連しており、したがって、この発明の化合物は、このような病理学的状態の治療および/または予防に有用である。

【0074】治療のために投与する場合、この発明のペチド化合物（I）およびその医薬として許容される塩を、前記化合物の一つを有効成分として、経口投与、非経口投与または外用に適した有機または無機の固体または液体試験剤などの医薬として許容される担体との混合物として含有する医薬製剤の形で用いる。上記医薬製剤は、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒、液剤、懸濁剤、乳剤、舌下錠、座剤、軟膏剤などであってもよい。必要* 阻害活性

*ならば、上記製剤に、補助剤、安定化剤、潤滑または乳化剤、緩衝剤および他の常用添加剤を配合してもよい。

【0075】化合物（I）の用量は、患者の年令および症状によって変動するが、一般的には、静脈内投与の場合、1日当たり0.01ないし1000mgの範囲の有効成分量をヒトの体重1kg当たりとし、筋内投与の場合、1日当たり0.05ないし1000mgの範囲の有効成分量をヒトの体重1kg当たりとし、経口投与の場合、1日当たり0.1ないし1000mgの範囲の有効成分量をヒトの体重1kg当たりとして、コラゲナーゼ媒介疾患の治療のために投与すればよい。目的化合物（I）の有効性を示すために、化合物（I）の代表的化合物の薬理試験データを以下に示す。

【0076】コラゲナーゼ阻害活性

1. 試験方法

ヒトのコラゲナーゼを、インターロイキン-1 β (1ng/ml) により刺激されたヒトの皮膚纖維芽細胞培地から調製した。潜在コラゲナーゼを、37°Cで60分間トリプシン (200 μ g/ml) でインキュベートして活性化し、大豆トリプシン阻害因子 (800 μ g/ml) を加えて反応を停止させた。コラゲナーゼ活性を、FTTCコラーゲン (2.5mg/ml) を37°Cで120分間、50mMトリス緩衝液 (5mM CaCl₂、200mM NaClおよび0.02%Na₃、pH 7.5を含有する) 中の活性コラゲナーゼと試験化合物でインキュベートした。等容の7.0%エタノール-200mMトリス緩衝液 (pH 9.5) を加えて酵素反応を停止させた後、反応混合物を遠心分離し、コラゲナーゼ活性を、495nm (同回) やび520nm (放射) で上清の蛍光強度を測定することにより推定した。

【0077】2. 試験化合物
化合物A (実施例2-6の化合物)

3. 試験結果

試験化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物A	1.5

【0078】これらの例において、IUPAC-IUBにより採用された略語に加えて、下記の略語を使用している。

Ac : アセチル
DMF : ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
Et : エチル
HOBT : N-ヒドロキシベンゾトリアゾール

*Me : メチル
WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド
THF : テトラヒドロフラン
TLC : 薄層クロマトグラフィー
mCPBA : m-クロロ過安息香酸
【0079】

【実施例】以下の製造例および実施例にしたがって、この発明をさらに詳細に説明する。

製造例1-1)

D-ロイシン(3.5g)の濃硫酸(11ml)と水(400ml)中の溶液に、亜硝酸ナトリウム(28g)の水(150ml)溶液を5℃で滴下する。溶液を室温で3時間攪拌し、飽和食塩水(400ml)と酢酸エチル(400ml)に注ぐ。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を留去後、残渣をn-ヘキサンで粉末化して、(R)-2-ヒドロキシ-4-メチルペニン酸(24g)を白色粉末として得る。

TLC: Rf 0.45(クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1)

NMR(DMSO-d₆, δ): 0.87(3H, d, J=6.5Hz), 0.88(3H, d, J=6.6Hz), 1.32-1.51(3H, m), 3.93(1H, dd, J=8.4, 5.2Hz), 5.06(1H, br s), 12.32(1H, br s)

【0080】製造例1-2)

(R)-2-ヒドロキシ-4-メチルペニン酸(28g)のDMF(500ml)溶液に、炭酸カリウム(18g)と臭化ベンジル(25, 2m1)を加える。混合物を室温で1時間攪拌し、飽和食塩水-ジエチルエーテルに注ぐ。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル)で精製して、(R)-2-ヒドロキシ-4-メチルペニン酸ベンジル(4.4, 5g)を無色油状物として得る。

TLC: Rf 0.50(ヘキサン: EtOAc=1:1)

NMR(CDCI₃, δ): 0.93(3H, d, J=6.7Hz), 0.94(3H, d, J=6.6Hz), 1.48-1.65(3H, m), 2.63(1H, d, J=6.0Hz), 4.24(1H, m), 5.21(2H, s), 7.28-7.46(5H, m)

【0081】製造例1-3)

(R)-2-ヒドロキシ-4-メチルペニン酸ベンジル(37.8g)と2,6-リチジン(20ml)の塩化メチレン(380ml)溶液に、トリフルオロ水物(トリフォロオクタヌルホ酸無水物)(50g)を0℃で滴下する。溶液を0℃で0.5時間攪拌し、飽和食塩水に注ぐ。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を200mlまで濃縮する。水素化ナトリウム(7.5g)のTHF(200ml)中の懸濁液に、マロン酸ジ-tert-ブチル(37g)のTHF(300ml)溶液を10℃で加える。次に、トリフラート溶液(200ml)を0℃で滴下する。溶液を0.5時間攪拌し、飽和食塩水と酢酸エチルに順次注ぐ。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で溶液を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム)で精製して、(R)-2-(ジ-

tert-ブチキシカルボニル)メチル-4-メチルペニン酸ベンジル(65.5g)を淡黄色油状物として得る。

TLC: Rf 0.40(ヘキサン: 酢酸エチル=1:0.1)

NMR(CDCI₃, δ): 0.83(3H, d, J=6Hz), 0.91(3H, d, J=6Hz), 1.21(1H, m), 1.43(9H, s), 1.46(9H, s), 1.54(2H, m), 3.10(1H, ddd, J=10, 10, 4Hz), 3.53(1H, d, J=10Hz), 5.10(1H, d, J=12.5Hz), 5.18(1H, d, J=12.5Hz), 7.27-7.38(5H, m)

【0082】製造例1-4)

(R)-2-(ジ-tert-ブチキシカルボニル)メチル-4-メチルペニン酸ベンジル(65g)のメタノール(150ml)溶液を、10%パラジウム-炭素(6.5g)で4気圧の水素下において水素添加する。触媒を沪去し、沪液を減圧濃縮して、(R)-2-(ジ-tert-ブチキシカルボニル)メチル-4-メチルペニン酸(50g)を無色油状物として得る。

TLC: Rf 0.45(クロロホルム:メタノール=1:0.1)

NMR(CDCI₃, δ): 0.90(3H, d, J=6Hz), 0.95(3H, d, J=6Hz), 1.22(1H, m), 1.45(9H, s), 1.48(9H, s), 1.61(1H, m), 1.70(1H, m), 3.07(1H, ddd, J=10, 10, 4Hz), 3.49(1H, d, J=10Hz)

【0083】製造例1-5)

(R)-2-(ジ-tert-ブチキシカルボニル)メチル-4-メチルペニン酸(63.5g)のDMF(500ml)溶液に、HOBT(28.6g)、W-SCD(32.8g)、L-2-ビペリジルアラニンメチルエスチル・二塩酸塩(53.5g)とN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(55.1g)を0℃で加える。混合物を室温で1.5時間攪拌する。反応混合物を飽和食塩水(1.4l)に注ぎ、酢酸エチル(500ml×2)で抽出する。抽出物を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)で精製して、[(R)-4-tert-ブチキシカルボニル-2-イソブチルスクニル]-L-o-ビペリジルアラニンメチルエスチル(85.9g)を得る。

質量分析(FB'): 493.4(M⁺ H)

[\alpha]¹⁰=+58.3°(C 1.01, クロロホルム)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 77 (3H, d, J=6. 6Hz), 0. 86 (3H, d, J=6. 4Hz), 0. 96 (1H, ddd, J=10. 2, 3. 2, 3. 0Hz), 1. 30 (9H, s), 1. 39 (9H, s), 1. 32-1. 62 (2H, m), 2. 80 (1H, ddd, J=10. 7, 3. 2, 3. 2Hz), 3. 08 (1H, dd, J=14. 4, 8. 0Hz), 3. 14 (1H, dd, J=14. 4, 7. 0Hz), 3. 25 (1H, d, J=10. 7Hz), 3. 52 (3H, s), 4. 72 (1H, ddd, J=8. 0, 7. 1, 7. 0Hz), 7. 22 (1H, d, d, J=7. 6, 4. 9Hz), 7. 28 (1H, d, J=7. 7Hz), 7. 69 (1H, ddd, J=7. 7, 6. 1, 7. 7Hz), 8. 47 (1H, dd, J=4. 9, 1. 7Hz), 8. 53 (1H, d, J=7. 1Hz)

【0084】製造例1-6)

〔(R)-4-tert-ブトキシ-3-tert-ブトキカルボニル-2-イソブチルスクリニル〕-L-2-ビリジルアラニンメチルエステル (85. 5g) の塩化メチレン (350mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (250mL) を0°Cで加える。反応混合物を室温で15時間攪拌する。混合物から溶液を留去し、残渣を酢酸エチル-エチルエーテル (1: 1, 800mL) で粉末化して、〔(R)-4-ヒドロキシ-3-カルボキシ-2-イソブチルスクリニル〕-L-2-ビリジルアラニンメチルエステル・トリフルオロ酢酸塩 (68. 2g) を得る。

融点: 132-135°C

質量分析 (FB') : 381. 3 (M⁺+H)

〔α〕_D20=+17. 1° (C 1. 00, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 78 (3H, d, J=6. 5Hz), 0. 84 (3H, d, J=6. 4Hz), 1. 03 (1H, m), 1. 32-1. 58 (2H, m), 2. 84 (1H, ddd, J=10. 8, 10. 4, 3. 4Hz), 3. 19 (1H, dd, J=4. 7, 8. 7Hz), 3. 31 (1H, d, J=0. 8Hz), 3. 33 (1H, dd, J=14. 7, 6. 2Hz), 3. 56 (3H, s), 4. 80 (1H, ddd, J=8. 7, 7. 7, 6. 2Hz), 7. 20-7. 33 (2H, m), 8. 08 (1H, d, d, J=7. 2, 7. 1Hz), 8. 62 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 65 (1H, d, J=4. 4Hz)

【0085】製造例1-7)

〔(R)-4-ヒドロキシ-3-カルボキシ-2-イソブチルスクリニル〕-L-2-ビリジルアラニンメチルエステル・トリフルオロ酢酸塩 (67. 8g) のエタノール (31) 溶液に、ホルムアルデヒド水溶液 (37w

/v%、103mL) を室温で一度に加える。次に、ビペルジン (29mL) を滴下し、溶液を室温で4時間攪拌する。溶液を真空中で留去する。残液をクロロホルム (400mL) に溶解し、クエン酸水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を留去する。残渣をジエチルエーテルで粉末化して、〔(R)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチレンスクリニル〕-L-2-ビリジルアラニンメチルエステル (35. 5g) を得る。

融点: 118-120°C

質量分析 (FB') : 349. 3 (M⁺+H)

〔α〕_D20=+2. 9° (C 1. 00, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 80 (3H, d, J=6. 5Hz), 0. 84 (3H, d, J=6. 5Hz), 1. 22 (1H, m), 1. 43 (1H, m), 1. 57 (1H, m), 3. 05 (1H, dd, J=14. 0, 9. 1Hz), 3. 16 (1H, dd, J=14. 0, 5. 5Hz), 3. 45 (1H, dd, J=9. 4, 5. 0Hz), 3. 58 (3H, s), 4. 70 (1H, ddd, J=9. 1, 7. 6, 5. 5Hz), 5. 50 (1H, s), 6. 00 (1H, s), 7. 17-7. 27 (2H, m), 7. 66 (1H, ddd, J=7. 7, 7. 6, 1. 8Hz), 8. 37 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 46 (1H, dd, J=5. 6, 1. 8Hz)

【0086】製造例2-1)

〔(R)-2-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)メチル-4-メチルベンタン酸 (2g) を製造例1-5) 30 と実質的に同様にしてL-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩と反応させて、〔(R)-4-tert-ブトキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-2-イソブチルスクリニル〕-L-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル (3. 2g) を淡黄色固体として得る。

TLC: Rf 0. 90 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2: 1)

NMR (CD₃OD, δ) : 0. 84 (3H, d, J=6. 0Hz), 0. 94 (3H, d, J=6. 0Hz), 1. 10 (1H, ddd, J=13. 5, 12. 0, 3. 0Hz), 1. 40 (9H, s), 1. 46 (9H, s), 1. 55 (1H, ddd, J=13. 5, 12. 0, 3. 0Hz), 1. 60 (1H, m), 2. 91-3. 03 (3H, m), 3. 38 (1H, d, J=9. 8Hz), 3. 61 (3H, s), 3. 75 (3H, s), 4. 57 (1H, dd, J=7. 0, 7. 1Hz), 6. 83 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 16 (2H, d, J=9. 0Hz)

【0087】製造例2-2)

〔(R)-4-ヒドロキシ-3-カルボキシ-2-イソブチルスクリニル〕-L-2-ビリジルアラニンメチルエステル (31) 溶液に、ホルムアルデヒド水溶液 (37w

ブチルスキンル] -L-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル製造例1-6)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

TLC: Rf 0. 10 クロロホルム:メタノール=1 0:1) NMR (CD₃OD, δ): 0. 85 (3 H, d, J=6. 0Hz), 0. 92 (3H, d, J=6. 0Hz), 1. 20 (1H, ddd, J=13. 5, 12. 0, 3. 0Hz), 1. 49-1. 62 (3H, m), 3. 00 (2H, d, J=7. 0Hz), 3. 07 (1H, m), 3. 54 (1H, d, J=9. 8Hz), 3. 60 (3H, s), 3. 76 (3H, s), 4. 60 (1H, dd, J=7. 1, 7. 0Hz), 6. 83 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 14 (2H, d, J=9. 0Hz)

【0088】製造例2-3)

[(R)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチレンスキンル] -L-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル (1. 5g)を製造例1-7)と実質的に同様にして無色油状物として得る。

TLC: Rf 0. 50 (クロロホルム:メタノール=1 0:1)

NMR (CD₃OD, δ): 0. 86 (3H, d, J=6. 0Hz), 0. 91 (3H, d, J=6. 0Hz), 1. 36 (1H, m), 1. 50 (1H, m), 1. 60 (1H, m), 2. 87 (1H, dd, J=12. 0, 7. 0Hz), 3. 06 (1H, dd, J=12. 0, 7. 0Hz), 3. 60 (1H, d d, J=7. 0, 6. 0Hz), 3. 68 (3H, s), 3. 75 (3H, s), 4. 62 (1H, d d, J=7. 1, 7. 0Hz), 5. 60 (1H, s), 6. 20 (1H, s), 6. 80 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 16 (2H, d, J=9. 0Hz)

【0089】製造例2-4)

[(2R, 3S)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチルスキンル] -L-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル (1. 3g)を収率86. 2%で製造例1-8)と実質的に同様にして無色油状品物として得る。

TLC: Rf 0. 45 (クロロホルム:メタノール=1 0:1)

NMR (CD₃OD, δ): 0. 74 (3H, d, J=6. 0Hz), 0. 82 (3H, d, J=6. 0Hz), 0. 90 (3H, d, J=6. 0Hz), 1. 04 (1H, m), 1. 43 (1H, m), 1. 56 (1H, m), 2. 34 (1H, ddd, J=10. 0, 5. 3, 3. 0Hz), 2. 60 (1H, dd d, J=10. 0, 5. 3, 3. 0Hz), 2. 86 (1H, dd, J=15. 0, 12. 0Hz), 3. 16 (1H, dd, J=15. 0, 6. 0Hz), 3. 6

8 (3H, s), 3. 74 (3H, s), 4. 73 (1 H, dd, J=10. 0, 5. 3Hz), 6. 83 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 16 (2H, d, J=9. 0Hz)

【0090】製造例3-1)

[(R)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチレンスキンル] -L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (3. 77g)を収率75. 6%で実施例2-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

10) TLC: Rf 0. 70 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1)

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 80 (3H, d, J=6Hz), 0. 84 (3H, d, J=6Hz), 1. 31 (2H, m), 1. 56 (1H, m), 2. 57 (3H, d, J=5Hz), 2. 94 (1H, dd, J=12, 9Hz), 3. 09 (1H, dd, J=12, 6Hz), 3. 43 (1H, dd, J=9, 6Hz), 4. 52 (1H, dd, J=9, 6Hz), 5. 43 (3H, s), 5. 97 (3H, s), 7. 16 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 63 (1H, dd d, J=7. 5, 7. 5, 1. 5Hz), 7. 73 (1H, q, J=5Hz), 8. 00 (1H, d, J=7. 5Hz), 8. 43 (1H, dd, J=7. 5, 1. 5Hz)

【0091】製造例3-2)

[(R)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチレンスキンル] -L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (1g)と2-メルカブチオフェン (1. 1g)のメタノール (20mL)溶液を還流しながら130) 2時間搅拌する。溶液を減圧留去後、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3- (2-チエニルチオメチル)スキンル] -L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (0. 54g)を白色粉末として得る。

TLC: Rf 0. 80 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1)

NMR (CD₃OD, δ): 0. 81 (3H, d, J=6. 0Hz), 0. 86 (3H, d, J=6. 0Hz), 1. 05 (1H, m), 1. 34 (1H, m), 1. 57 (1H, m), 2. 17 (1H, m), 2. 42-2. 56 (3H, m), 2. 70 (3H, s), 3. 08 (1H, dd, J=15. 0, 1. 0, 5. 0Hz), 3. 20 (1H, dd, J=10. 5, 5. 0Hz), 4. 79 (1H, dd, J=10. 5, 5. 0Hz), 6. 97 (1H, m), 7. 07 (1H, m), 7. 29 (1H, m), 7. 36 (1H, m), 7. 44 (1H, m), 7. 75 (1H, m), 8. 48 (1H, m)

【0092】製造例4- (1)

50) 製造例1- (5)と同様にして下記の化合物を得る。

[(R) -4-tert-ブトキシ-3-tert-ブトキカルボニル-2-イソブチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニンエチルエステル
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 78 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 88 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 97 (m, 1H), 1. 05 (d, J=7 Hz, 3H), 1. 31 (s, 9H), 1. 33-1. 46 (m, 2H), 1. 39 (s, 9H), 1. 57 (m, 1H), 2. 82 (ddd, J=9, 9, 4 Hz, 1H), 3. 06 (dd, J=15, 7, 5 Hz, 1H), 3. 13 (dd, J=15, 7, 5 Hz, 1H), 3. 25 (d, J=9 Hz, 1H), 3. 97 (q, J=7 Hz, 2H), 4. 70 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 7. 5 Hz, 1H), 7. 21 (d d, J=7. 5, 5 Hz, 1H), 7. 28 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 69 (dd, J=7. 5, 7. 5 Hz, 1H), 8. 47 (d, J=5 Hz, 1H), 8. 51 (d, J=7. 5 Hz, 1H).
 NMR (CDCl₃, δ) : 0. 87 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 94 (d, J=7 Hz, 3H), 1. 09 (m, 1H), 1. 13 (t, J=7 Hz, 3H), 1. 38 (s, 9H), 1. 46 (s, 9H), 1. 60-1. 82 (m, 2H), 2. 87 (ddd, J=9, 9, 4 Hz, 1H), 3. 23 (dd, J=1. 4, 5 Hz, 1H), 3. 36 (dd, J=14, 7 Hz, 1H), 3. 52 (d, J=9 Hz, 1H), 4. 08 (q, J=7 Hz, 2H), 4. 91 (ddd, J=7. 5, 7. 5 Hz, 1H), 7. 14 (d, J=7. 5, 5 Hz, 1H), 7. 18 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 47 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 60 (dd, J=7. 5, 7. 5 Hz, 1H), 8. 50 (br-d, J=5 Hz, 1H).
 [α]_D 25 = +51. 1° (c 1. 00, MeOH)
 MASS (FB⁺) : M+H=570

【0093】製造例4-(2)

製造例1-(6)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(R)-4-ヒドロキシ-3-カルボキシ-2-イソブチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニンエチルエステル・トリフルオロ酢酸塩
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 79 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 86 (d, J=7 Hz, 3H), 1. 04 (m, 1H), 1. 08 (t, J=7 Hz, 3H), 1. 42-1. 68 (m, 2H), 2. 85 (dd, J=12, 4, 4 Hz, 1H), 3. 17 (dd, J=14, 8 Hz, 1H), 3. 31 (d, J=12 Hz, 1H), 3. 33 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 4. 03 (q, J=7 Hz, 2H), 4. 80 (m, 1H), 7. 48-7. 66 (m, 2H), 8. 06 (ddd, J=8, 8, 2 Hz, 1H), 8. 55

-8. 71 (m, 2H).

[α]_D 24 = +15. 7° (c 0. 30, MeOH)

融点: 138-148°C

MASS (FB⁺) : M+H=395 (free M=394, 42)

【0094】製造例4-(3)

製造例1-(7)と同様にして下記の化合物を得る。

[(R) -4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチ

10 レンスクシニル] -L-2-ビリジルアラニンエチルエ

ステル
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 80 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 85 (d, J=7 Hz, 3H), 1. 10 (t, J=7 Hz, 3H), 1. 22 (m, 1H), 1. 33-1. 70 (m, 2H), 3. 05 (dd, J=14, 9 Hz, 1H), 3. 18 (d, J=14, 6 Hz, 1H), 3. 46 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 4. 03 (q, J=7 Hz, 2H), 4. 68 (ddd, J=9, 7. 5, 5 Hz, 1H), 5.

20 5. 51 (s, 1H), 6. 00 (s, 1H), 7. 17-7. 31 (m, 2H), 7. 70 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 2 Hz, 1H), 8. 38 (d, J=7. 5 Hz, 2H), 8. 48 (dd, J=5, 2 Hz, 1H).

[α]_D 24 = +0. 8° (c 0. 33, MeOH)
 融点: 110-113°C

HPLC: 11. 5 min. (Nucleosil 5 C18, 4 mmφ x 15 cm, MeCN: 0. 05% TFAa + 20: 80, 260 nm, flow rate

30 1. 0 ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=363

【0095】製造例4-(4)

製造例1-(8)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニンエチルエ

ステル
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 59 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 74 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 78 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 88 (m, 1

40 H), 1. 14 (t, J=7 Hz, 3H), 1. 26-1. 55 (m, 2H), 2. 15 (dq, J=10, 7 Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 3. 04 (dd, J=14, 10 Hz, 1H), 3. 22 (d, J=14, 5 Hz, 1H), 4. 07 (q, J=7 Hz, 2 H), 4. 83 (m, 1H), 7. 21 (dd, J=7. 5, 5 Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 70 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 2 Hz, 1H), 8. 38-8. 57 (m, 2H),
 [α]_D 24 = -28. 1° (c 0. 30, MeOH)

50 H)

融点: 124-128°C

HPLC: 7. 2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=365

【0096】製造例5-(1)

製造例1-(5)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-*tert*-ブトキシ-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニンメチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 84 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 87 (d, J=7Hz, 3H), 0. 91 (d, J=7Hz, 3H), 1. 06 (m, 1H), 1. 36-1. 51 (m, 2H), 1. 43 (s, 9H), 1. 60-1. 73 (m, 1H), 2. 37-2. 51 (m, 2H), 3. 05 (dd, J=14, 7Hz, 1H), 3. 17 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 3. 73 (s, 3H), 5. 00 (dd d, J=8, 7, 6Hz, 1H), 6. 28 (d, J=8Hz, 1H), 7. 11 (d, J=7Hz, 2H), 8. 51 (d, J=7Hz, 2H).

[α]_D ²³=-14. 9° (c 0. 53, MeO H)

融点: 97-99°C

HPLC: 5. 4min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=407

【0097】製造例5-(2)

製造例1-(6)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニンメチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 60 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 74 (d, J=7Hz, 3H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 0. 90 (m, 1H), 1. 32 (m, 1H), 1. 43 (m, 1H), 2. 15 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 2. 90 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3. 14 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 62 (s, 3H), 4. 67 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7. 28 (d, J=7Hz, 2H), 8. 44 (d, J=7Hz, 2H), 8. 50 (d, J=8Hz, 1H).

[α]_D ²⁵=-16. 8° (c 0. 51, MeO H)

融点: 160-170°C

HPLC: 8. 3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=351

【0098】製造例6-(1)

製造例1-(5)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-*tert*-ブトキシ-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニンメチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 59 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 75 (d, J=7Hz, 3H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 0. 84 (m, 1H), 1. 23-1. 52 (m, 2H), 1. 37 (s, 9H), 2. 11 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 30 (ddd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 3. 04 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 22 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3. 61 (s, 3H), 4. 83 (m, 1H), 7. 20 (d, J=7, 5, 5Hz, 1H), 7. 28 (d, J=7Hz, 1H), 7. 69 (ddd, J=7, 5, 7, 5, 1. 5Hz, 1H), 8. 42-8. 51 (m, 2H).

[α]_D ²⁶=-23. 8° (c 0. 54, MeO H)

融点: 63-66°C

HPLC: 6. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=407

【0099】製造例6-(2)

製造例1-(6)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニンメチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 59 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 74 (d, J=7Hz, 3H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 0. 88 (m, 1H), 1. 34 (m, 1H), 1. 43 (m, 1H), 2. 15 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (ddd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 3. 04 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 21 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 3. 61 (s, 3H), 4. 83 (m, 1H), 7. 20 (dd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 7. 29 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 69 (dd, J=7, 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 40-8. 53 (m, 2H).

[α]_D ²⁶=-28. 9° (c 0. 53, MeO H)

融点: 168-172°C

HPLC: 8. 1 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
MASS (FB⁺) : M+H=351

【0100】実施例1

[(2R, 3S)-4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニンメチルエステル (24. 9g) とHOBT (11. 5g) のDMF (450ml) 溶液に、WSCD (13. 2g) を室温で加える。混合物を10分間攪拌後、O-ベンジルヒドロキシルアミン・塩酸塩 (13. 6g) とN, N-ジイソブロピル-N-エチルアミン (11. 1g) を加える。混合物を室温で1. 5時間攪拌する。混合物を飽和食塩水 (1l) に注ぎ、酢酸エチル (500ml 1×2) で抽出する。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1l) 、飽和重碳酸ナトリウム水溶液 (1l) と飽和食塩水 (500ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニンメチルエステル (25. 6g)を得る。

融点: 174-176°C

質量分析 (FB⁺) : 456. 2 (M⁺+H)

[α]_D²⁰ = -20. 8° (C 1. 00, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 45 (3H, d, J=6. 7Hz), 0. 66-0. 84 (7H, m), 1. 22-1. 44 (2H, m), 1. 92 (1H, d, q, J=10. 6, 6. 7Hz), 2. 33 (1H, m), 3. 03 (1H, dd, J=14. 0, 0. 5Hz), 3. 21 (1H, dd, J=14. 0, 4. 6Hz), 3. 60 (3H, s), 4. 75 (2H, s), 4. 83 (1H, m), 7. 20 (1H, dd, J=7. 6, 5. 0Hz), 7. 29 (1H, d, J=7. 7Hz), 7. 36 (5H, s), 7. 69 (1H, d, dd, J=7. 7, 6. 1, 8. 8Hz), 8. 43-8. 53 (2H, m), 11. 01 (1H, s)

【0101】実施例2-1)

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニンメチルエステル (24. 2g) をメチルアミンの4. 0%メタノール (150ml) 溶液に溶解し、混合物を室温で4時間、次に40°Cで1時間攪拌する。溶液から溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-

2-ビリジララニン-N-メチルアミド (21. 7g)を得る。

融点: 233-235°C

質量分析 (FB⁺) : 455. 2 (M⁺+H)

[α]_D²⁰ = +1. 6° (C 1. 01, メタノール)
NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (3H, d, J=6. 8Hz), 0. 72 (3H, d, J=6. 5Hz), 0. 75-0. 86 (4H, m), 1. 19-1. 38 (2H, m), 1. 91 (1H, d, q, J=10. 5, 6. 8Hz), 2. 32 (1H, m), 2. 56 (3H, d, J=4. 6Hz), 2. 96 (1H, d, d, J=13. 9, 10. 3Hz), 3. 07 (1H, dd, J=13. 9, 4. 7Hz), 4. 73 (1H, d, dd, J=10. 3, 8. 4, 4. 7Hz), 4. 74 (2H, s), 7. 18 (1H, d, dd, J=7. 5, 4. 8Hz), 7. 29 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 36 (5H, s), 7. 61-7. 71 (2H, m), 8. 27 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 45 (1H, br d, J=4. 8Hz), 10. 99 (1H, s)

【0102】実施例2-2)

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン (15g) を実施例2-1) と実質的に同様にして2- (アセトアミド) エチルアミンと反応させて、[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン-N- (2-アセトアミドエチル) アミド (15. 5g) を白色固体として得る。

30 NMR (CD₃OD, δ) : 0. 60 (3H, d, J=6. 5Hz), 0. 80 (3H, d, J=5. 5Hz), 0. 87 (3H, d, J=5. 5Hz), 0. 90 (1H, m), 1. 30-1. 46 (3H, m), 1. 92 (3H, s), 2. 01 (1H, m), 2. 46 (1H, m), 3. 09 (1H, d, d, J=15. 0, 10. 0Hz), 3. 15-3. 27 (5H, m), 4. 79 (1H, dd, J=10. 0, 5. 0Hz), 7. 25 (1H, d, dd, J=9. 0, 6. 0Hz), 7. 30-7. 42 (6H, m), 7. 73 (1H, dd, J=9. 0, 9. 0Hz), 8. 47 (1H, dd, J=9. 0, 1. 5Hz)

【0103】実施例 2-3)

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン-N- (2-ヒドロキシエチル) アミド (0. 26g) を実施例2-2) と実質的に同様にして白色粉末として得る。

NMR (CD₃OD, δ) : 0. 55 (3H, d, J=6Hz), 0. 79 (3H, d, J=6Hz), 0. 86 (3H, d, J=6Hz), 0. 89 (1H,

m), 1. 33 (1H, m), 1. 40 (1H, m), 1. 99 (1H, m), 2. 46 (1H, dd d, J=10, 10, 3Hz), 3. 09 (1H, d d, J=10, 9, 5Hz), 3. 24 (1H, dd, J=9, 5, 6Hz), 3. 29 (2H, t, J=6, 5Hz), 3. 54 (2H, t, J=6, 5Hz), 4. 82 (2H, s), 4. 87 (1H, m), 7. 25 (1H, ddd, J=7, 5, 6, 1, 5Hz), 7. 30-7. 42 (6H, m), 7. 73 (1H, ddd, J=7, 5, 6, 1, 5Hz), 8. 47 (1H, dd, J=6, 1, 5Hz)

【0104】実施例3-1)

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (21. 5g) のシクロヘキセン (25mL) とエタノール (200mL) の混合物中の溶液に、10% バラジウム-炭素を加える。混合物を還流しながら 1. 5 時間攪拌する。触媒を沪去し、沪液から溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (15. 6g) を得る。

融点: 219-225°C

質量分析 (FBI): 365. 2 (M'+H)

$[\alpha]^{25}_{D} = -6. 3^{\circ}$ (C 0. 50, メタノール)
NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 39 (3H, d, J=6, 8Hz), 0. 73 (3H, d, J=6, 5Hz), 0. 77-0. 92 (4H, m), 1. 20-1. 43 (2H, m), 1. 94 (1H, dq, J=10, 6, 6, 7Hz), 2. 32 (1H, m), 2. 57 (3H, d, J=4, 6Hz), 2. 96 (1H, dd, J=13. 8, 10, 5Hz), 3. 07 (1H, dd, J=13. 8, 4, 8Hz), 4. 75 (1H, ddd, J=10, 5, 8, 4, 4, 8Hz), 7. 18 (1H, dd, J=7, 7, 4, 9Hz), 7. 29 (1H, d, J=7, 7Hz), 7. 60-7. 75 (2H, m), 8. 25 (1H, d, J=8, 4Hz), 8. 45 (1H, br d, J=4, 9Hz), 8. 72 (1H, s), 10. 38 (1H, s)

【0105】実施例3-2)

下記の化合物を実施例3-1) と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2-アセトアミドエチル) アミド (11. 5g)

融点: 225-239°C (dec.)

$[\alpha]^{25}_{D} = +14. 2^{\circ}$ (C 0. 19, メタノ-

NMR (CD₃OD, δ): 0. 62 (3H, d, J=6, 5Hz), 0. 82 (3H, d, J=5, 5Hz), 0. 88 (3H, d, J=5, 5Hz), 0. 97 (1H, m), 1. 38 (1H, m), 1. 46 (1H, m), 1. 93 (3H, s), 2. 07 (1H, m), 2. 45 (1H, m), 3. 13 (2H, dd, J=14, 5, 9, 5Hz), 3. 24 (4H, m), 4. 80 (1H, t, J=5, 0Hz), 7. 26 (1H, ddd, J=9, 0, 9, 0, 1, 5Hz), 7. 38 (1H, d, J=9, 0Hz), 7. 75 (1H, ddd, J=9, 0, 9, 0, 1, 5Hz), 8. 48 (1H, dd, J=9, 0Hz)

【0106】実施例3-3)

下記の化合物を実施例3-1) と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2-ヒドロキシエチル) アミド (0. 156g)

融点: 218-221°C

$[\alpha]^{25}_{D} = +5. 7^{\circ}$ (C 0. 105, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ): 0. 60 (3H, d, J=6Hz), 0. 82 (3H, d, J=6Hz), 0. 88 (3H, d, J=6Hz), 0. 98 (1H, m), 1. 40 (1H, m), 1. 47 (1H, m), 2. 07 (1H, m), 2. 46 (1H, ddd, J=10, 10, 3Hz), 3. 13 (1H, dd, J=10, 9, 5Hz), 3. 23 (1H, dd, J=9, 5, 6Hz), 3. 28 (2H, t, J=6, 5Hz), 3. 54 (2H, t, J=6, 5Hz), 4. 87 (1H, m), 7. 25 (1H, ddd, J=7, 5, 6, 1, 5Hz), 7. 38 (1H, d, J=7, 5Hz), 7. 74 (1H, ddd, J=7, 5, 6, 1, 5Hz), 8. 47 (1H, dd, J=6, 1. 5Hz)

【0107】実施例4-1)

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (10. 0g) のDMF (300mL) 溶液に、炭酸カリウム (3. 9g)、ビアル酸クロロメチル (25. 6g) とヨウ化テトラブチルアンモニウム (1. 0g) を加える。混合物を室温で 5. 5 時間攪拌する。混合物を飽和食塩水 (500mL) に注ぎ、酢酸エチル (400mL×2) で抽出する。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル中の0ないし3% メタノール) で精製して、[(2R, 3S)-4-[(N

—ビパロイルオキシ—N—(ビパロイルオキシメチル)アミノ]—2—イソブチル—3—メチルスクシニル]—L—2—ビリジルアラニン—N—メチルアミド(9.0g)を得る。

融点: 180—184°C

質量分析(FB⁺): 563.4 (M⁺+H)

$[\alpha]^{25}_{D} = -8.9^{\circ}$ (C 1.00, クロロホルム)
NMR (CDCl₃, δ): 0.76—1.76 (6H, m), 0.84 (3H, d, J=6.4Hz), 0.90 (3H, d, J=6.4Hz), 1.20 (9H, s), 1.31 (9H, s), 2.48—2.80 (2H, m), 2.74 (3H, d, J=4.7Hz), 3.18 (1H, dd, J=14.9, 5.7Hz), 3.29 (1H, dd, J=14.9, 5.6Hz), 4.79 (1H, ddd, J=7.0, 5.7, 5.6Hz), 5.63 (1H, d, J=12.2Hz), 5.68 (1H, d, J=12.2Hz), 7.03—7.20 (1H, br), 7.16 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz), 7.26 (1H, d, J=7.7Hz), 7.62 (1H, d dd, J=7.7, 7.6, 1.8Hz), 7.84 (1H, d, J=7.0Hz), 8.48 (1H, d d, J=5.0, 1.8Hz)

【0108】実施例4—2)

下記の化合物を実施例4—1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)—4—[N—ビパロイルオキシ—N—(ビパロイルオキシメチル)アミノ]—2—イソブチル—3—メチルスクシニル]—L—2—ビリジルアラニン—N—(2—アセトアミドエチル)アミド(0.1g)

融点: 123—124°C

$[\alpha]^{25}_{D} = +11.3^{\circ}$ (C 0.16, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ): 0.58 (3H, m), 0.71 (1H, m), 0.79 (3H, d, J=6Hz), 0.87 (3H, d, J=6Hz), 1.30—1.60 (2H, m), 1.92 (3H, s), 2.55 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.24 (4H, m), 4.83 (1H, m), 5.65 (2H, m), 7.25 (1H, ddd, J=7.5, 6, 1.5Hz), 7.87 (1H, ddd, J=7.5, 6, 1.5Hz), 8.47 (1H, dd, J=6, 1.5Hz)

【0109】実施例5

[(2R, 3S)—4—(ベンジルオキシアミノ)—2—イソブチル—3—メチルスクシニル]—L—2—ビリジルアラニン—N—メチルエヌテル(1.0g)のメタノール(7mL)溶液に、1N NaOH(7mL)を加える。溶液を室温で0.5時間攪拌し、1N HC1(7mL)に注ぐ。溶液を減圧留去後、残渣をイソプロピル

アルコール(20mL)に注ぎ、次に沪去する。合ねさせた涙液を濃縮して、[(2R, 3S)—4—(ベンジルオキシアミノ)—2—イソブチル—3—メチルスクシニル]—L—2—ビリジルアラニン(0.97g)を白色固体として得る。

NMR (CD₃OD, δ): 0.57 (3H, d, J=6.5Hz), 0.80 (3H, d, J=6.0Hz), 0.85 (3H, d, J=6.0Hz), 0.89 (1H, m), 1.36—1.53 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.44 (1H, ddd, J=11.2, 11.2, 1.5Hz), 3.14 (1H, dd, J=15.0, 10.0Hz), 3.43 (1H, dd, J=15.0, 5.0Hz), 4.94 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 7.26 (1H, ddd, J=9.0, 6.0, 1.5Hz), 7.32—7.43 (6H, m), 7.74 (1H, ddd, J=9.0, 9.0, 1.5Hz), 8.44 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz)

【0110】実施例6—1)

[(2R, 3S)—4—(ヒドロキシアルアミノ)—2—イソブチル—3—メチルスクシニル]—L—2—ビリジルアラニン—N—メチルアミド(0.3g)のDMF(6mL)溶液に、無水酢酸(0.08mL)とN,N—ジイソプロピル—N—エチルアミン(0.15mL)

を室温で加える。溶液を0.5時間攪拌する。この溶液を酢酸エチルと飽和食塩水に注ぎ、抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで粉末化して、

[(2R, 3S)—4—(アセトオキシアミノ)—2—

30 イソブチル—3—メチルスクシニル]—L—2—ビリジルアラニン—N—メチルアミド(167.7mg)を白色粉末として得る。

融点: 19.1—19.2°C

$[\alpha]^{25}_{D} = +5.0^{\circ}$ (C 0.12, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ): 0.67 (3H, d, J=6Hz), 0.81 (3H, d, J=6Hz), 0.87 (3H, d, J=6Hz), 1.16 (1H, d dd, J=12.9, 1.5Hz), 1.39 (1H, m), 1.51 (1H, ddd, J=12.9, 1.5Hz), 2.15 (3H, s), 2.24 (1H, q d, J=6, 1.5Hz), 2.48 (1H, ddd, J=9, 6, 1.5Hz), 2.70 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=12, 9Hz), 3.22 (1H, dd, J=12, 6Hz), 4.84 (1H, dd, J=9, 6Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.5, 6, 1.5Hz), 7.37 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.74 (1H, ddd, J=7.5, 6, 1.5Hz), 8.48 (1H, dd, J=6, 1.5Hz)

【0111】実施例6-2)

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド(6.0mg)を実施例6-1)と実質的に同様にして無水ビバル酸と反応させて、[(2R, 3S)-4-(ビバロイルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド(5.6, 5mg)を白色粉末として得る。

融点: 189-192°C

$[\alpha]^{25}\text{D} = +3.8^\circ$ (C.O. 1.05, メタノール)
NMR (CD₃OD, δ) : 0. 66 (3H, d, J =6Hz), 0. 83 (3H, d, J =6Hz), 0. 87 (3H, d, J =6Hz), 1. 18 (1H, dd, J =1.2, 9, 1.5Hz), 1. 28 (3H, s), 1. 38 (1H, m), 1. 51 (1H, dd, J =1.2, 9, 1.5Hz), 2. 23 (1H, qd, J =6, 1.5Hz), 2. 47 (1H, dd, J =9, 6, 1.5Hz), 2. 70 (3H, s), 3. 10 (1H, dd, J =1.2, 9Hz), 3. 21 (1H, dd, J =1.2, 6Hz), 4. 84 (1H, dd, J =9, 6Hz), 7. 26 (1H, ddd, J =7.5, 6, 1.5Hz), 7. 37 (1H, dd, J =7.5, 1.5Hz), 7. 74 (1H, ddd, J =7.5, 6, 1.5Hz), 8. 48 (1H, dd, J =6, 1.5Hz)

【0112】実施例6-3)

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド(0.1g)を実施例6-1)と実質的に同様にして無水安息香酸と反応させて、[(2R, 3S)-4-(ベンゾイルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド(1.8, 9mg)を淡黄色粉末として得る。

融点: 173-176°C

$[\alpha]^{25}\text{D} = -3.0^\circ$ (C.O. 1.0, メタノール)
NMR (CD₃OD, δ) : 0. 72 (3H, d, J =6Hz), 0. 85 (3H, d, J =6Hz), 0. 90 (3H, d, J =6Hz), 1. 27 (1H, dd, J =1.2, 9, 1.5Hz), 1. 42 (1H, m), 1. 58 (1H, ddd, J =1.2, 9, 1.5Hz), 2. 35 (1H, qd, J =6, 1.5Hz), 2. 53 (1H, ddd, J =9, 6, 1.5Hz), 2. 70 (3H, s), 3. 11 (1H, dd, J =1.2, 9Hz), 3. 22 (1H, dd, J =1.2, 6Hz), 4. 85 (1H, dd, J =9, 6Hz), 7. 27 (1H, ddd, J =7.5, 6, 1.5Hz), 7. 38 (1H, dd, J =7.5, 1.5Hz), 7. 49-7. 56 (2H, m), 7. 64

-7. 78 (2H, m), 8. 04-8. 11 (2H, m), 8. 48 (1H, dd, J =6, 1.5Hz)

【0113】実施例6-4)

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2-アセトアミドエチル)アミド(0.1g)のDMF(8mL)液に、ビバリ酸クロロメチル(0.033mL)、トリエチルアミン(0.032mL)とヨウ化テトラブチルアンモニウム(0.01g)を加える。反応混合物を50°Cで3時間振搾する。混合物を酢酸エチルと飽和食塩水に注ぎ、抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム/メタノール=10:1)で精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(N-ビバロイルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2-アセトアミドエチル)アミド(20mg)を白色粉末として得る。

融点: 164-167°C

$[\alpha]^{25}\text{D} = +7.6^\circ$ (C.O. 1.05, メタノール)
NMR (CD₃OD, δ) : 0. 68 (3H, d, J =6Hz), 0. 82 (3H, d, J =6Hz), 0. 88 (3H, d, J =6Hz), 1. 23 (1H, m), 1. 29 (3H, s), 1. 40 (1H, m), 1. 54 (1H, m), 1. 93 (3H, s), 2. 25 (1H, m), 2. 48 (1H, m), 3. 10 (2H, m), 3. 23 (2H, m), 3. 25 (4H, m), 4. 80 (1H, m), 7. 26 (1H, dd, J =7.5, 6, 1.5Hz), 7. 38 (1H, d, J =7.5Hz), 7. 74 (1H, dd, J =7.5, 6, 1.5Hz), 8. 48 (1H, dd, J =6, 1.5Hz)

【0114】実施例7

[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-(ビバロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(N, N-ジメチルカルバモイルオキシエチル)アミド(24mg)を実施例4-1)と実質的に同様にして得る。

融点: 58-61°C

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 83 (3H, d, J =6Hz), 0. 90 (6H, d, J =6Hz), 1. 06 (1H, m), 1. 19 (9H, s), 1. 30 (9H, s), 1. 32 (1H, m), 1. 38 (1H, m), 2. 52 (2H, m), 2. 82 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 3. 16 (1H, m), 3. 27 (1H, m), 3. 45 (2H, m), 4. 03 (2H, m), 4. 80 (1H, m), 5. 65 (2H, m), 7. 16 (1H, m), 7. 27

(1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.52 (1H, brs), 7.62 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.47 (1H, m)

【0115】実施例8

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N- [1-(エトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]アミド (5.63mg)を収率83.1%で実施例2-2)と実質的に同様にして淡赤色粉末として得る。

融点: 224-228°C

[α]_D²⁵ = +9.3° (C 0.52, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.40 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.71 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 0.76-0.86 (4H, m), 1.10-1.40 (4H, m), 1.17 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.59-1.74 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.82-3.03 (3H, m), 3.08 (1H, dd, $J=13.6, 4.8$ Hz), 3.61-3.90 (3H, m), 4.02 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.69-4.82 (1H, m), 4.74 (2H, s), 7.18 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.36 (5H, s), 7.61-7.71 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 11.00 (1H, s)

【0116】実施例9

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N- [1-(エトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]アミド (3.46mg)を収率77.7%で実施例3-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 208-209°C

[α]_D²⁵ = +18.3° (C 0.40, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.39 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 0.73 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 0.77-0.92 (4H, m), 1.10-1.43 (7H, m), 1.58-1.74 (2H, m), 1.95 (1H, dq, $J=10.4, 6.7$ Hz), 2.33 (1H, m), 2.80-3.03 (3H, m), 3.09 (1H, dd, $J=13.8, 4.8$ Hz), 3.63-3.89 (3H, m), 4.02 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.77 (1H, m), 7.18 (1H, dd, $J=7.6, 4.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.61-7.73 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=4.9$ Hz)

z), 8.73 (1H, brs), 10.39 (1H, brs)

【0117】実施例10

[(2R, 3S)-4-[N-ビバコイルオキシー-N-(ビバコイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N- [1-(エトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]アミド (3.46mg)を収率77.7%で実施例4-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 107-109°C

[α]_D²⁵ = -8.4° (C 0.49, クロロホルム)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.84 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 0.88-0.99 (4H, m), 1.01-1.88 (9H, m), 1.20 (9H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.32 (3H, s), 2.52-2.75 (2H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 3.15 (1H, dd, $J=14.9, 5.4$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J=14.9, 5.4$ Hz), 3.75-4.04 (3H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.77 (1H, ddd, $J=6.0, 5.4, 5.4$ Hz), 5.64 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 5.68 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 7.10-7.22 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.64 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.8$ Hz), 7.93 (1H, brs), 8.48 (1H, brd, $J=4.8$ Hz)

【0118】実施例11-1)

30 下記の化合物を実施例2-2)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N- [2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (1.2g)

NMR (CD₃OD, δ) : 0.62 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 0.80 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 0.86 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 0.90 (1H, m), 1.33-1.47 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.87 (6H, s), 3.10 (1H, dd, $J=15.0, 1.0$ Hz), 3.16-3.27 (5H, m), 4.82 (1H, dd, $J=10.0, 5.0$ Hz), 7.25 (1H, ddd, $J=9.0, 9.0, 1.5$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=9.0, 9.0$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J=9.0, 1.5$ Hz)

【0119】実施例11-2)

50 下記の化合物を実施例2-2)と実質的に同様にして得

る。

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクニル]-L-2-ビリジララニン-N-[2-(モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド(459mg)

融点: 201-205°C

[α]_D²⁰ = +7.3° (C 0.52, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 41 (3H, d, J =6. 8Hz), 0. 72 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 75-0. 85 (4H, m), 1. 20-1. 38 (2H, m), 1. 92 (1H, d, q, J =10. 3, 6. 8Hz), 2. 33 (1H, m), 2. 92-3. 17 (6H, m), 3. 18-3. 29 (4H, m), 3. 48-3. 56 (4H, m), 4. 72 (1H, m), 4. 74 (2H, s), 6. 58 (1H, brs), 7. 19 (1H, dd, J =7. 6, 4. 8Hz), 7. 29 (1H, d, J =7. 7Hz), 7. 36 (5H, s), 7. 67 (1H, d, dd, J =7. 7, 7. 6, 1. 8Hz), 7. 86 (1H, brs), 8. 29 (1H, d, J =8. 3Hz), 8. 45 (1H, dd, J =4. 8, 1. 8Hz)

【0120】実施例11-3)

下記の化合物を実施例2-2)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクニル]-L-2-ビリジララニン-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド(0. 5g)

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 82 (3H, d, J =6Hz), 0. 86 (3H, d, J =6Hz), 0. 98 (3H, d, J =6Hz), 1. 21 (1H, m), 1. 43 (1H, m), 1. 56 (1H, m), 2. 34 (1H, m), 2. 50 (1H, m), 2. 85 (3H, s), 3. 13-3. 32 (8H, m), 3. 42 (1H, m), 3. 60-3. 71 (4H, m), 4. 86 (1H, m), 4. 91 (2H, s), 7. 13 (1H, dd, J =7. 5, 1. 5Hz), 7. 20 (1H, dd, J =7. 5, 1. 5Hz), 7. 29-7. 44 (5H, m), 7. 58 (2H, d, dd, J =7. 5, 7. 5, 1. 5Hz), 7. 74 (1H, brs), 8. 45 (1H, dd, J =7. 5, 1. 5Hz), 9. 50 (1H, s)

【0121】実施例11-4)

下記の化合物を実施例2-2)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクニル]-L-2-ビリジララニン-N-[2-(ヘキサメチレンイミノカル

ボニルアミノ)エチル]アミド(0. 39g)

NMR (CD₃OD-CDCI₃ (1:1), δ) : 0. 61 (3H, d, J =6Hz), 0. 82 (3H, d, J =6Hz), 0. 87 (3H, d, J =6Hz), 0. 98 (1H, m), 1. 38 (1H, m), 1. 49 (1H, m), 1. 52-1. 78 (12H, m), 2. 01 (1H, m), 2. 41 (1H, m), 3. 13 (1H, m), 3. 22 (1H, m), 3. 28-3. 41 (4H, m), 4. 80 (1H, m), 4. 85 (2H, s), 6. 15 (1H, brs), 7. 24 (1H, dd, J =9. 5, 6Hz), 7. 32-7. 44 (7H, m), 7. 71 (1H, dd, J =9. 5, 1. 5Hz), 8. 47 (1H, dd, J =6, 1. 5Hz)

【0122】実施例11-5)

下記の化合物を実施例2-2)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクニル]-L-2-ビリジララニン-N-[2-[3-(p-トリフルオロメチル)フェニルウレア]エチル]アミド(0. 5g)

TLC: Rf 0. 30 (クロロホルム:メタノール = 10:1)

NMR (CD₃OD, δ) : 0. 39 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 70 (3H, d, J =6. 0Hz), 0. 78 (3H, d, J =6. 0Hz), 0. 80 (1H, m), 1. 24-1. 36 (2H, m), 1. 92 (1H, m), 2. 33 (1H, m), 2. 91-3. 25 (6H, m), 4. 76 (1H, m), 7. 16 (1H, ddd, J =9. 0, 9. 0, 1. 5Hz), 7. 27 (1H, dd, J =9. 0, 1. 5Hz), 7. 34 (5H, s), 7. 52-7. 68 (5H, m), 8. 43 (1H, dd, J =9. 0, 1. 5Hz)

【0123】実施例12-1)

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシアルミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクニル]-L-2-ビリジララニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレア)エチル]アミド(0. 17g)

融点: 200-203°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 42 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 73 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 79 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 86 (1H, m), 1. 32 (2H, m), 1. 96 (1H, m), 2. 34 (1H, m), 2. 76 (6H, s), 2. 96-3. 12 (6H, m), 4. 73 (1H, m), 6. 30 (1H, m), 7. 18 (1H, m), 7. 30 (1H, d, J =7. 5Hz)

53

z), 7. 67 (1H, m), 7. 83 (1H, m), 8. 26 (1H, m), 8. 45 (1H, m), 8. 72 (1H, m)

【0124】実施例12-2)

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S) -4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジニアラニン-N-[2-(モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド (250mg)

融点: 19.6-20.2°C

[α]_{25D}=+11.7° (C 0.50, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 42 (3H, d, J =6. 6Hz), 0. 73 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 77-0. 93 (4H, m), 1. 21-1. 43 (2H, m), 1. 95 (1H, dd, J =10. 1, 6. 6Hz), 2. 34 (1H, m), 2. 90-3. 17 (6H, m), 3. 18-3. 29 (4H, m), 3. 44-3. 64 (4H, m), 4. 74 (1H, m), 6. 56 (1H, brs), 7. 19 (1H, dd, J =7. 2, 4. 7Hz), 7. 29 (1H, d, J =7. 7Hz), 7. 67 (1H, dd, J =7. 7, 7. 2Hz), 7. 83 (1H, brs), 8. 26 (1H, d, J =7. 9Hz), 8. 45 (1H, brd, J =4. 7Hz), 8. 72 (1H, s), 10. 34 (1H, s)

【0125】実施例12-3)

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S) -4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジニアラニン-N-[2-(N-メチル-N-モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド (0. 12g)

融点: 19.5-19.8°C

[α]_{25D}=+10.0° (C 0.12, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 73 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 79 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 85 (1H, m), 1. 32 (2H, m), 1. 93 (1H, m), 2. 32 (1H, m), 2. 75 (3H, s), 2. 97 (2H, m), 3. 04 (4H, m), 3. 15 (4H, m), 3. 56 (4H, m), 4. 75 (1H, m), 7. 18 (1H, dd, J =5. 0, 8. 5Hz), 7. 30 (1H, d, J =8. 5Hz), 7. 68 (1H, ddd, J =8. 5, 8. 5, 1. 5Hz), 7. 88 (1H, m), 8. 24 (1H, d, J =8. 5Hz), 8. 45 (1H, m), 8. 71 (1H, s)

【0126】実施例12-4)

54

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S) -4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジニアラニン-N-[2-(ヘキサメチレンイミノカルボニルアミノ)エチル]アミド (0. 13g)

融点: 20.9-21.2°C

[α]_{25D}=+13.3° (C 0.21, メタノール)

NMR (CD₃OD-CDCI₃ (1:1), δ) : 0. 67 (3H, d, J =6Hz), 0. 82 (3H, d, J =6Hz), 0. 88 (3H, d, J =6Hz), 1. 03 (1H, m), 1. 36 (1H, m), 1. 49 (1H, m), 1. 53-1. 72 (1.2H, m), 2. 10 (1H, m), 2. 45 (1H, m), 3. 13 (1H, m), 3. 25 (1H, m), 3. 28-3. 45 (4H, m), 4. 82 (1H, m), 6. 22 (1H, brs), 7. 14 (1H, dd, J =9. 5, 6Hz), 7. 35 (1H, d, J =9. 5Hz), 7. 66 (1H, s), 7. 71 (1H, dd, J =9. 5, 1. 5Hz), 8. 47 (1H, dd, J =6. 1. 5Hz)

【0127】実施例12-5)

下記の化合物を実施例3-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S) -4-(ベンジルオキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジニアラニン-N-[2-[3-(p-トリフルオロメチル)フェニルウレイド]エチル]アミド (0. 25g)

30 融点: 22.4-22.6°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 41 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 73 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 80 (3H, d, J =6. 5Hz), 0. 85 (1H, m), 1. 33 (2H, m), 1. 96 (1H, m), 2. 34 (1H, m), 3. 01 (2H, m), 3. 08-3. 20 (4H, m), 4. 78 (1H, m), 6. 33 (1H, brs), 7. 28 (1H, dd, J =5. 7. 5Hz), 7. 52-7. 71 (5H, m), 7. 90 (1H, brs), 8. 25 (1H, d, J =7. 5Hz), 8. 46 (1H, m), 8. 73 (1H, s), 9. 01 (1H, s)

【0128】実施例13-1)

下記の化合物を実施例4-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S) -4-[N-ビペロイルオキシ-N-(ビペロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジニアラニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (10.6, 8mg)

融点: 100-103°C

[α]₂₅^b=+9, 4° (C.O. 1.6, メタノール)
 NMR (CD₃OD, δ) : 0, 6.0 (1H, m), 0.74 (1H, m), 0.80 (3H, d, J =6Hz), 0.88 (3H, d, J =6Hz), 1.12 (3H, d, J =6Hz), 1.17 (9H, s), 1.28 (9H, s), 1.41 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.88 (6H, s), 3.11 (1H, m), 3.17-3.33 (6H, m), 4.84 (1H, m), 5.68 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.36 (1H, d, J =7.5Hz), 7.75 (1H, m), 8.47 (1H, m)

【0129】実施例13-2)

下記の化合物を実施例4-1)と実質的に同様にして得る。

[(2R, 3S) -4- [N-ビパロイルオキシ-N-(ビパロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(モルホリノカルボニルアミノ)エチル]アミド (1.48mg)

融点: 92-94°C

[α]₂₅^b=-9, 1° (C 0.50, クロロホルム)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.84 (3H, d, J =6.6Hz), 0.89 (3H, d, J =6.5Hz), 0.95 (1H, m), 1.01-1.65 (5H, m), 1.20 (9H, s), 1.31 (9H, s), 2.52-2.73 (2H, m), 3.14-3.41 (10H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 4.74 (1H, m), 5.57-5.73 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J =7.6, 5.0Hz), 7.23 (1H, d, J =7.7Hz), 7.26 (1H, brs), 7.64 (1H, ddd, J =7.7, 7.6, 1.7Hz), 7.81 (1H, brd, J =4.9Hz), 8.48 (1H, brd, J =5.0Hz)

【0130】実施例14

[(2R, 3S) -4- (N-ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (100g)を実施例4-1)と実質的に同様にしてプロピオン酸クロメチルと反応させて、[(2R, 3S) -4- [N-アプロピオニルオキシ-N-(アプロピオニルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (20.7mg)を得る。

融点: 45-48°C

NMR (CD₃OD, δ) : 0.82 (3H, d, J =6Hz), 0.85 (3H, d, J =6Hz), 0.

89 (3H, d, J =6Hz), 0.94 (1H, m), 1.13 (3H, t, J =6Hz), 1.23 (3H, t, J =6Hz), 1.37 (1H, m), 1.45 (1H, m), 2.35 (2H, q, J =6Hz), 2.50 (2H, q, J =6Hz), 2.60 (1H, m), 2.84 (6H, s), 3.12-3.39 (7H, m), 4.76 (1H, m), 5.15 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.24 (1H, d, J =7.5Hz), 7.43 (1H, brs), 7.53 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.48 (1H, m)

【0131】実施例15

[(2R, 3S) -4- (ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミド (505mg)を収率84.9%で実施例2-2)と実質的に同様にして淡赤色粉末として得る。

融点: 220-224°C

20 [α]₂₅^b=-2, 5° (C.O. 5.3, メタノール)
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.37 (3H, d, J =6.6Hz), 0.65-0.85 (7H, m), 1.00-1.37 (6H, m), 1.60-1.83 (4H, m), 1.90 (1H, d, q, J =10.3, 6.6Hz), 2.31 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J =13.7, 10.6Hz), 3.07 (1H, dd, J =13.7, 4.6Hz), 3.24-3.52 (2H, m), 4.53 (1H, d, J =4.3Hz), 4.66-4.80 (1H, m), 4.74 (2H, s), 7.17 (1H, dd, J =7.7, 4.8Hz), 7.28 (1H, d, J =7.7Hz), 7.36 (5H, s), 7.41 (1H, d, J =7.7Hz), 7.66 (1H, d, d, J =7.7, 7.7, 1.7Hz), 8.29 (1H, d, J =8.5Hz), 8.44 (1H, brd, J =4.8Hz), 11.00 (1H, s)

【0132】実施例16

[(2R, 3S) -4- (ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミド (292mg)を収率73.6%で実施例3-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 220-223°C

[α]₂₅^b=-16.0° (C.O. 2.5, DMSO)
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.38 (3H, d, J =6.6Hz), 0.74 (3H, d, J =6.2Hz), 0.77-0.93 (4H, m), 0.98-1.45 (6H, m), 1.58-1.86 (4H, m), 1.94 (1H, d, q, J =10.4, 6.6Hz), 2.32 (1H, m), 2.94 (1H, dd,

$J = 1.3, 8.7, 10.5\text{ Hz}$, 3.08 (1H, d, d, $J = 1.3, 8, 4.6\text{ Hz}$), 3.18-3.53 (2H, m), 4.54 (1H, d, $J = 4.3\text{ Hz}$), 4.74 (1H, ddd, $J = 10.5, 8, 4, 4.6\text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J = 7, 6, 4.9\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 7, 8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 7, 7\text{ Hz}$), 7.66 (1H, ddd, $J = 7, 7, 7, 6, 1.7\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 8, 4\text{ Hz}$), 8.45 (1H, brd, $J = 4, 9\text{ Hz}$), 8.73 (1H, s), 10.39 (1H, s)

【0133】実施例17

[(2R, 3S)-4-[(N-ビパロイルオキシ-N-(ビパロイルオキシメチル)アミノ)-2-イソブチル-3-メチルスルキニル]-L-2-ビリジアラニン-N-(トランス-4-ヒドロキシクロベキシル)アミド (1.39mg) を収率5.6.7%で実施例4-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 124-125°C

$[\alpha]^{25}_{D} = -13.5^\circ$ (C 0.53, クロロホルム)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.85 (3H, d, $J = 6, 4\text{ Hz}$), 0.87-1.47 (13H, m), 1.20 (9H, s), 1.31 (9H, s), 1.72-1.98 (2H, m), 2.51-2.76 (2H, m), 3.14 (1H, dd, $J = 14.8, 6, 0\text{ Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J = 14.8, 5.8\text{ Hz}$), 3.50-3.72 (2H, m), 4.77 (1H, m), 5.57-5.72 (2H, m), 6.84 (1H, br s), 7.16 (1H, dd, $J = 7.6, 3.9\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 7.7\text{ Hz}$), 7.63 (1H, ddd, $J = 7.7, 6, 1.7\text{ Hz}$), 7.92 (1H, m), 8.47 (1H, brd, $J = 3, 9\text{ Hz}$)

【0134】実施例18

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスルキニル]-L-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル (0.4g) を収率2.4.1%で実施例1と実質的に同様にして白色粉末として得る。

NMR (CD₃OD, δ) : 0.58 (3H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$), 0.82 (3H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 0.88 (3H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 0.91 (1H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0\text{ Hz}$), 3.16 (1H, dd, $J = 15.0, 5.0\text{ Hz}$), 3.68 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.72 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0\text{ Hz}$), 6.82 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.16 (2

H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.31-7.44 (5H, m)

【0135】実施例19

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスルキニル]-L-p-メトキシフェニルアラニンメチルエステル (0.5g) のメタノール (10mL) 溶液に 1N NaOH (10mL) を加え、溶液を室温で2時間攪拌する。この溶液を 1N HCl (10mL) に注ぐ。メタノールを真空中で留去後、酢酸エチルを残渣に加える。抽出した有機層を飽和塩化アモン水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を真空中で留去して、[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスルキニル]-L-p-メトキシフェニルアラニン (0.5g) を白色粉末として得る。

TLC : R_f 0.10 (クロロホルム:メタノール = 10:1)

NMR (CD₃OD, δ) : 0.55 (3H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$), 0.80 (3H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 0.87 (3H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 0.89 (1H, m), 1.35-

1.52 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0\text{ Hz}$), 3.20 (1H, dd, $J = 15.0, 5.0\text{ Hz}$), 3.72 (3H, s), 4.69 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0\text{ Hz}$), 6.80 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.32-7.34 (5H, m)

【0136】実施例20

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスルキニル]-L-p-メトキシフェニルアラニン (0.5g) のDMF (10mL) 溶液に、2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチルアミン-塩酸塩 (0.17g)、ジフェニルホスホリルアジド (0.23mL) とトリエチルアミン (0.35mL) を加える。混合物を室温で1.5時間攪拌し、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液に順次注ぐ。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を真空中で留去して、[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスルキニル]-L-p-メトキシフェニルアラニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (2.56mg) を白色固体として得る。

TLC : R_f 0.30 (クロロホルム:メタノール = 10:1) NMR (CD₃OD, δ) : 0.54 (3H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$), 0.80 (3H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 0.87 (3H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 0.90 (1

H, m), 1. 28-1. 46 (2H, m), 2. 02 (1H, m), 2. 47 (1H, m), 2. 82 (1H, dd, $J=15.0, 10.0\text{ Hz}$), 3. 00 (1H, dd, $J=15.0, 7.0\text{ Hz}$), 3. 15-3. 25 (4H, m), 3. 74 (6H, s), 4. 56 (1H, dd, $J=10.0, 7.0\text{ Hz}$), 6. 80 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7. 17 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7. 32-7. 44 (5H, m)

【0137】実施例21

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-p-メトキシフェニルアラニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (0.18g) を白色粉末として得る。

融点: 260-265°C (dec.)

$[\alpha]^{27}\text{D} = +26.7^\circ$ (C 0.12, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ) : 0. 68 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 0. 82 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 0. 88 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1. 01 (1H, m), 1. 39 (1H, m), 1. 50 (1H, m), 2. 10 (1H, m), 2. 48 (1H, m), 2. 84 (1H, dd, $J=10, 9.5\text{ Hz}$), 2. 86 (6H, s), 3. 01 (1H, dd, $J=9.5, 6\text{ Hz}$), 3. 14-3. 27 (4H, m), 3. 74 (3H, s), 4. 57 (1H, dd, $J=10, 6\text{ Hz}$), 6. 82 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 18 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$)

【0137】実施例22

[(2R, 3S)-4-[N-ビパロイルオキシ-N-(ビパロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-p-メトキシフェニルアラニン-N-[2-(3, 3-ジメチルウレイド)エチル]アミド (4.47mg) を収率26.6%で実施例4-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 107-109°C

$[\alpha]^{27}\text{D} = +19.0^\circ$ (C 0.20, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ) : 0. 62 (1H, m), 0. 76 (1H, m), 0. 79 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 0. 88 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1. 10 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1. 18 (9H, s), 1. 28 (9H, s), 1. 38 (1H, m), 2. 60 (1H, m), 2. 82 (1H, m), 2. 87 (6H, s), 3. 00 (1H, m), 3. 15-3. 25 (5H, m), 3. 73

(3H, s), 4. 58 (1H, m), 5. 67 (2H, m), 6. 81 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 18 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$)

【0138】実施例23

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-p-メトキシフェニルアラニン-N-メチルアミド (0.4g) を実施例2-1)と実質的に同様にして定量的に白色粉末として得る。

NMR (CD₃OD, δ) : 0. 53 (3H, d, $J=6, 5\text{ Hz}$), 0. 80 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 0. 87 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 0. 90 (1H, m), 1. 30-1. 46 (2H, m), 2. 01 (1H, m), 2. 46 (1H, m), 2. 67 (3H, s), 2. 82 (1H, dd, $J=15.0, 10.0\text{ Hz}$), 3. 00 (1H, dd, $J=15.0, 7.0\text{ Hz}$), 3. 74 (3H, s), 4. 57

(1H, dd, $J=10.0, 7.0\text{ Hz}$), 6. 82 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7. 17 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7. 32-7. 44 (5H, m)

【0139】実施例24

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-p-メトキシフェニルアラニン-N-メチルアミド (0.254g) を収率78%で実施例3-1)と実質的に同様にして白色粉末として得る。

$[\alpha]^{27}\text{D} = +18.0^\circ$ (C 0.10, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 47 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 0. 73 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 0. 81 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 0. 85 (3H, s), 1. 30 (2H, m), 1. 96 (1H, m), 2. 37 (1H, m), 2. 57 (3H, d, $J=5\text{ Hz}$), 2. 71 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 2. 87 (1H, dd, $J=5, 15\text{ Hz}$), 3. 68 (3H, s), 4. 46 (1H, m), 6. 80 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 18 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7. 74 (1H, m), 8. 18 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$)

NMR (CD₃OD, δ) : 0. 66 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 0. 81 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 0. 88 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 0. 98 (1H, m), 1. 37 (1H, m), 1. 48 (1H, m), 2. 08 (1H, m)

61

H, m), 2.48 (1H, d, d, J=1.0, 1.0, 2.5Hz), 2.68 (3H, s), 2.82 (1H, d, d, J=1.2, 5, 1.0Hz), 3.00 (1H, d, d, J=1.0, 5Hz), 3.73 (3H, s), 4.59 (1H, d, d, J=1.0, 5Hz), 6.82 (2H, d, d, J=9Hz), 7.18 (2H, d, d, J=9Hz)

【0140】実施例25

[(2R, 3S) -4- [N-ビパロイルオキシ-N-(ビパロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-p-メトキシフェニルアラニン-N-メチルアミド (38mg) を収率32.8%で実施例4-1) と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 186-188°C

$[\alpha]^{27}_{D} = +13.8^{\circ}$ (C 0.16, メタノール)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.83 (9H, m), 0.88-1.12 (3H, m), 1.18 (9H, s), 1.31 (9H, s), 2.46 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.71 (3H, d, J=6Hz), 2.96 (1H, m), 3.00 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.52 (1H, m), 5.63 (2H, m), 5.70 (1H, br s), 6.32 (1H, br s), 6.82 (2H, d, J=9Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz)

【0141】実施例26

[(2R, 3S) -4-ヒドロキシ-2-イソブチル-3-(2-チエニルチオメチル)スクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (0.24g) のDMF (5ml) 溶液に、HOBT (0.084g)、WSCD (0.1g)、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (0.056g) とN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン (0.14ml) を加える。溶液を0°Cで1時間攪拌し、飽和食塩水と酢酸エチルに注ぐ。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をエタノール/水から再結晶化し、[(2R, 3S) -4- (ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-(2-チエニルチオメチル)スクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (6.7mg) を無色結晶として得る。

融点: 215-217°C

$[\alpha]^{27}_{D} = -96.0^{\circ}$ (C 0.050, メタノール)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.73 (3H, d, J=6.5Hz), 0.79 (3H, d, J=6.5Hz), 0.86 (1H,

62

m), 1.27 (1H, m), 1.37 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.39 (2H, m), 2.54 (3H, d, J=4.5Hz), 3.00 (2H, m), 4.70 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.0, 8.5Hz), 7.28 (1H, d, J=8.5Hz), 7.60 (2H, m), 7.78 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=8.5Hz), 8.38 (1H, m), 8.94 (1H, s)

【0142】実施例27

[(2R, 3S) -4- [N-ビパロイルオキシ-N-(ビパロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-(2-チエニルチオメチル)スクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (21mg) を収率45%で実施例4-1) と実質的に同様にして油状非晶質として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.84 (1H, d, J=6Hz), 1.00 (1H, m), 1.17-1.30 (9H, m), 1.31-1.40 (2H, m), 2.53 (1H, m), 2.77 (3H, d, J=6Hz), 2.83 (1H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 4.76 (1H, m), 5.66 (2H, m), 6.91-7.36 (5H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, m), 8.50 (1H, m)

30 【0143】実施例28

[(2R, 3S) -4- [N-ビパロイルオキシ-N-(ビパロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-(2-チエニルチオメチル)スクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (6.0, 1mg) を収率42.5%で実施例4-1) と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 170-173°C

$[\alpha]^{27}_{D} = -42.0^{\circ}$ (C 0.10, メタノール)

40 NMR (CDCl₃, δ) : 0.79 (3H, d, J=6Hz), 0.81 (3H, d, J=6Hz), 1.19 (9H, s), 1.25 (9H, s), 1.39 (1H, m), 1.61 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.70 (3H, d, J=6Hz), 2.78-3.14 (4H, m), 4.50 (1H, m), 5.68 (1H, m), 6.30 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.16-7.35 (5H, m)

【0144】実施例29-1)

[(2R, 3S)-4-(ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-(1-オキシビリジン-2-イル)アラニン-N-メチルアミド(0.165g)を収率79.7%で実施例30と実質的に同様にして白色粉末として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.51 (3H, d, J=6.0Hz), 0.82 (3H, d, J=6.0Hz), 0.89 (3H, d, J=6.0Hz), 0.92 (1H, m), 1.22-1.38 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.56 (3H, d, J=1.5Hz), 3.09-3.15 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.27-7.40 (6H, m), 7.43 (1H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.88 (1H, br s), 8.27 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=9.0Hz)

【0145】実施例29-2)

[(2R, 3S)-4-(ヒドロキシルアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-(1-オキシビリジン-2-イル)アラニン-N-メチルアミド(30.5mg)を収率26.9%で実施例30と実質的に同様にして白色粉末として得る。

融点: 238-240°C (dec.)

[α]_D²⁵ = -22.6° (C 0.115, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ) : 0.74 (3H, d, J=6Hz), 0.82 (3H, d, J=6Hz), 0.88 (3H, d, J=6Hz), 1.02 (1H, m), 1.39 (1H, m), 1.48 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.95 (1H, m), 7.40-7.57 (3H, m), 8.34 (1H, dd, J=6, 1.5Hz)

【0146】実施例30

[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-(ビバロイルオキシメチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラアラニン-N-メチルアミド(0.1g)のクロロホルム(2mL)溶液に、mCPBA(0.04g)を加える。溶液を室温で0.5時間攪拌し、この溶液を、順次、飽和Na₂SO₃水溶液と飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を真空中で除去後、残渣をジエチルエーテル/ジイソプロピルエーテル(1:1)の混合物で粉末化して、[(2R, 3S)-4-[N-ビバロイルオキシ-N-(ビバロイルオキシ

メチル)アミノ]-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-(1-オキシビリジン-2-イル)アラニン-N-メチルアミド(51.3mg)を収率49.9%で白色粉末として得る。

融点: 85-88°C

[α]_D²⁵ = -12.6° (C 0.135, メタノール)

NMR (CD₃OD, δ) : 0.71 (1H, br s), 0.81 (3H, d, J=6Hz), 0.89 (3H, d, J=6Hz), 1.03 (1H, m), 1.12 (3H, d, J=6Hz), 1.17 (9H, s), 1.28 (9H, s), 1.41 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.34 (1H, m), 4.92 (1H, m), 5.77 (2H, m), 7.39-7.57 (3H, m), 8.36 (1H, d, J=6Hz)

【0147】実施例31-(1)

20 実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジラアラニンエチルエステル

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.46 (d, J=7Hz, 3H), 0.65-0.88 (m, 1H), 0.74 (d, J=7Hz, 3H), 0.80W (d, J=7Hz, 3H), 1.14 (t, J=7Hz, 3H), 1.22-1.51 (m, 2H), 1.93 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.03 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.21 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4.06 (q, J=7Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.20 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.70 (ddd, J=7.5, 7.5, 5Hz, 1H), 8.40-8.55 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.82 (d, J=7Hz, 3H), 0.88 (d, J=7Hz, 3H), 0.95 (d, J=7Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.15 (t, J=7Hz, 3H), 1.43-1.66 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.25 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 3.32 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 4.11 (q, J=7Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.06-7.21 (m, 2H), 7.29-7.45 (m, 5H), 7.47-7.67 (m, 2H), 8.47 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 9.21 (s, 1H).

50 [α]_D²⁴ = -19.1° (c 0.32, MeO

H)

融点: 183-186°C

HPLC: 7. 0 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=470

【0148】実施例31-(2)

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニンメチルエスチル
NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 45 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 68-0. 84 (m, 1H), 0. 72 (d, J=7Hz, 3H), 0. 77 (d, J=7 Hz, 3H), 1. 22-1. 40 (m, 2H), 1. 91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (d dd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 2. 88 (d d, J=14, 11Hz, 1H), 3. 13 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 61 (s, 3H), 4. 66 (ddd, J=11, 8, 4Hz, 1H), 4. 74 (s, 2H), 7. 28 (d, J=7Hz, 2H), 7. 35 (s, 5H), 8. 42 (d, J=7Hz, 2 H), 8. 50 (d, J=8Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H).

[α]_D 25 = -10. 6° (c 0. 35, MeOH)

融点: 199-202°C (分解)

HPLC: 5. 0 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=456

【0149】実施例32

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 37 (d, J=6. 6Hz, 3H), 0. 67-0. 86 (m, 1 H), 0. 73 (d, J=6. 5Hz, 3H), 0. 80 (d, J=6. 5Hz, 3H), 1. 07 (s, 6 H), 1. 22-1. 39 (m, 2H), 1. 44 (m, 2H), 1. 91 (dq, J=10. 2, 6. 6 Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 94 (d d, J=13. 9, 10. 1Hz, 1H), 3. 03-3. 18 (m, 3H), 4. 28 (s, 1H), 4. 74 (m, 1H), 4. 74 (s, 2H), 7. 18 (d d, J=7. 6, 5. 0Hz, 1H), 7. 29 (d,

J=7. 8Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 52 (t, J=5. 1Hz, 1H), 7. 67 (dd d, J=7. 8, 7. 6, 1. 7Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8. 1Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5. 0, 1. 7Hz, 1H), 11. 00 (s, 1 H).

[α]_D 20 = -4. 5° (c 1. 00, MeOH)

融点: 170-172°C

HPLC: 4. 5 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=527

【0150】実施例33

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-(2-アニロカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=6. 7Hz, 3H), 0. 66-0. 85 (m, 1 H), 0. 70 (d, J=6. 5Hz, 3H), 0. 79 (d, J=6. 5Hz, 3H), 1. 20-1. 37 (m, 2H), 1. 91 (dq, J=10. 4, 6. 7 Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 98 (d d, J=13. 8, 10. 5Hz, 1H), 3. 11 (dd, J=13. 8, 4. 4Hz, 1H), 3. 34 (m, 2H), 4. 04 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 79 (m, 5H), 7. 35 (s, 5 H), 7. 66 (br-dd, J=7. 7, 7. 3, 3 H, 1H), 7. 96 (t, J=5. 3Hz, 1H), 8. 31 (d, J=8. 4Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J=4. 4Hz, 1H), 9. 66 (s, 1 H), 11. 00 (s, 1H).

[α]_D 20 = +6. 0° (c 0. 48, MeOH)

融点: 210-213°C

HPLC: 7. 4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=604

【0151】実施例34

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[2-[1-(2S-ヒドロキシメチル)ビロジニル]カルボニルオキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 37 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 70 (d, J=7Hz, 3H),

0. 75-0. 90 (m, 1H), 0. 78 (d, J=7Hz, 3H), 1. 17-1. 40 (m, 2H), 1. 65-2. 01 (m, 5H), 2. 33 (m, 1H), 2. 89-3. 71 (m, 7H), 3. 09 (d d, J=14, 4Hz, 1H), 3. 71 (m, 1H), 3. 92 (m, 2H), 4. 61-4. 86 (m, 1H), 4. 73 (s, 2H), 7. 18 (d d, J=8, 5Hz, 1H), 7. 29 (d, J=8Hz z, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 66 (dd d, J=8, 8, 2Hz, 1H), 7. 86 (m, 1H), 8. 32 (br-d, J=7Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J=5Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{27} = -17. 4^\circ$ (c 0. 25, MeOH)

融点: 167-172°C

HPLC: 10. 3min. (Nucleosil 5 C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05% TFAaq=35: 65, 260nm, flowrate 1. 0ml/min., at R. T.)
MASS (FB⁺) : M+H=612

【0152】実施例35

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
 $[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]アミド$
NMR (DMSO-de, δ) : 0. 35 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71 (d, J=7Hz, 3H), 0. 75-0. 91 (m, 1H), 0. 77 (d, J=7Hz, 3H), 1. 06-1. 64 (m, 12H), 1. 90 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 96 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 03 (d, J=6Hz, 2H), 3. 14 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4. 21 (s, 1H), 4. 73 (s, 2H), 4. 84 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7. 17 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8Hz, 1H), 7. 34 (s, 5H), 7. 41 (t, J=6Hz, 1H), 7. 66 (ddd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 8. 36 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J=5Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{27} = +3. 4^\circ$ (c 0. 25, MeOH)

融点: 205-207°C

HPLC: 9. 3min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05% TFAaq=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
MASS (FB⁺) : M+H=553

【0153】実施例36

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
 $[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(2-(イソブチキカルボニル)アミノエチル)アミド]$

NMR (DMSO-de, δ) : 0. 40 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71 (d, J=7Hz, 3H), 0. 75-0. 84 (m, 1H), 0. 78 (d, J=7Hz, 3H), 0. 87 (d, J=7Hz, 6H), 1. 21-1. 38 (m, 2H), 1. 70-1. 99 (m, 2H), 2. 33 (m, 1H), 2. 92-3. 20 (m, 6H), 3. 72 (d, J=7Hz, 2H), 4. 73 (m, 1H), 4. 75 (s, 2H), 7. 07 (m, 1H), 7. 18 (dd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7, 5Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 67 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 2Hz, 1H), 7. 85 (m, 1H), 8. 30 (d, J=7. 5Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J=5Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{27} = +5. 4^\circ$ (c 0. 25, MeOH)

融点: 197-204°C

HPLC: 12. 5min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05% TFAaq=30: 70, 260nm, flowrate 1. 0ml/min., at R. T.)
MASS (FB⁺) : M+H=584

【0154】実施例37

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
 $[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メトキシアミド$

NMR (DMSO-de, δ) : 0. 44 (d, J=7Hz, 3H), 0. 70 (d, J=7Hz, 3H), 0. 75-0. 88 (m, 1H), 0. 78 (d, J=7Hz, 3H), 1. 18-1. 40 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 34 (m, 1H), 3. 00 (d, J=8Hz, 2H), 3. 47 (s, 3H), 4. 62 (dt, J=8, 8Hz, 1H), 4. 73 (s, 2H), 7. 18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 26 (d, J=8Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 66 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 8. 37 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (d, J=5Hz, 1H), 10. 98 (s, 1H), 11. 20 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{23} = -11. 3^\circ$ (c 0. 50, MeOH)

融点: 220-225°C (分解)

HPLC: 6. 5min. (Nucleosil 5C

18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF
Aaq=25: 75, 210nm, flow rate
1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=471

【0155】実施例38

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(N, N', N'-トリエチルカレート)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71 (d, J=7Hz, 3H), 0. 75-0. 95 (m, 1H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 1. 02 (t, J=7Hz, 9H), 1. 18-1. 41 (m, 2H), 1. 91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 86-3. 23 (m, 12H), 4. 73 (s, 2H), 4. 74 (m, 1H), 7. 18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 29 (d, J=8Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 66 (ddd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 7. 81 (t, J=5Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8Hz, 1H), 8. 46 (br-d, J=5Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H) [α]_D 22=+0. 8° (c 0. 15, MeOH)

融点: 154-157°C

HPLC: 12. 8min. (Nucleosil 5 C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF
Aaq=30: 70, 210nm, flow rate
1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=611

【0156】実施例39

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-(2-モルホリノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=7Hz, 3H), 0. 72 (d, J=7Hz, 3H), 0. 74-0. 90 (m, 1H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 1. 15-1. 42 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 96 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 09 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3. 17-3. 45 (m, 6H), 3. 48-3. 64 (m, 4H), 3. 95 (t, J=5Hz, 2H), 4. 75 (s, 2H), 4. 79 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 67 (ddd, J=8, 8, 2

Hz, 1H), 7. 92 (t, J=5Hz, 1H), 8. 33 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J=5Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H) [α]_D 22=+0. 6° (c 0. 50, MeOH)

融点: 174-177°C

HPLC: 5. 1min. (Nucleosil 5 C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF
Aaq=30: 70, 210nm, flow rate
1. 0ml/min., at R. T.)

10 MASS (FB⁺) : M+H=598

【0157】実施例40

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-2-(N, N-ジエチルアミノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71 (d, J=7Hz, 3H), 0. 74-0. 85 (m, 1H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 1. 03 (t, J=7Hz, 6H), 1. 18-1. 42 (m, 2H), 1. 90 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 96 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 08 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 11-3. 60 (m, 2H), 3. 20 (q, J=7Hz, 4H), 3. 93 (m, 2H), 4. 75 (s, 2H), 4. 80 (ddd, J=10, 8, 4Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 66 (dd

30 dd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 7. 88 (t, J=6Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 1. 00 (s, 1H) [α]_D 24=-7. 3° (c 0. 11, MeOH)

融点: 196-201°C

HPLC: 23. 9min. (Nucleosil 5 C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF
Aaq=25: 75, 260nm, flow rate
1. 0ml/min., at R. T.)

40 MASS (FB⁺) : M+H=584

【0158】実施例41

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-(2-ビペリジノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=7Hz, 3H), 0. 72 (d, J=7Hz, 3H), 0. 75-0. 93 (m, 1H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 1. 15-1. 66 (m, 8H),

1. 91 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 95 (dd, $J=14$, 10Hz, 1H), 3. 08 (dd, $J=14$, 4Hz, 1H), 3. 15-3. 50 (m, 6H), 3. 91 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 80 (ddd, $J=10$, 8, 5Hz, 1H), 7. 18 (dd, $J=8$, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 67 (ddd, $J=8$, 8, 2Hz, 1H), 7. 88 (t, $J=8$ Hz, 1H), 8. 30 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 44 (dd, $J=5$, 2Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H) [α]_D $-22 = +0.8^\circ$ (c 0.50, MeOH) 融点: 190-193°C

HPLC: 33. 3min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TFAa_{aq}=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=596

【0159】実施例42

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]カルボニルオキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 62-0. 90 (m, 1H), 0. 71 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 78 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 19-1. 39 (m, 2H), 1. 91 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 85 (s, 3H), 2. 94 (dd, $J=14$, 10Hz, 1H), 3. 08 (dd, $J=14$, 4Hz, 1H), 3. 15-3. 42 (m, 4H), 3. 48 (m, 2H), 3. 91 (m, 2H), 4. 60-4. 90 (m, 2H), 4. 73 (s, 2H), 7. 18 (dd, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 67 (dd, $J=7$, 5, 7Hz, 1H), 7. 88 (br, 1H), 8. 31 (d, $J=7$, 5Hz, 1H), 8. 45 (d, $J=5$ Hz, 1H), 1. 00 (s, 1H) [α]_D $-24 = +0.7^\circ$ (c 0.03, MeOH)

融点: 172-176°C

HPLC: 5. 9min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TFAa_{aq}=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=586

【0160】実施例43

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-(1-アミノビペリジル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 41 (d, $J=7$ Hz, 3Hx3/5), 0. 55 (d, $J=7$ Hz, 3Hx2/5), 0. 65-0. 84 (m, 1H), 0. 70 (d, $J=7$ Hz, 3Hx2/5), 0. 72 (d, $J=7$ Hz, 3Hx3/5), 0. 79 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 20-1. 66 (m, 8H), 1. 92 (m, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 47-2. 63 (m, 3H), 2. 85-3. 10 (m, 3H), 4. 68 (m, 1Hx3/5), 4. 75 (s, 2Hx3/5), 4. 76 (s, 2Hx2/5), 5. 43 (m, 1Hx2/5), 7. 18 (dd, $J=7$, 5, 5Hz, 1H), 7. 28 (d, $J=7$, 5Hz, 1Hx3/5), 7. 36 (s, 5H), 7. 67 (m, 1H), 8. 16 (d, $J=7$, 5Hz, 1Hx2/5), 8. 31 (d, $J=7$, 5Hz, 1Hx3/5), 8. 42 (s, 1Hx2/5), 8. 44 (br-d, $J=5$ Hz, 1Hx3/5), 8. 46 (br-d, $J=5$ Hz, 1Hx2/5), 8. 63 (s, 1Hx3/5), 11. 00 (s, 1H) [α]_D $-24 = +5.0^\circ$ (c 0.08, MeOH) 融点: 222-230°C

HPLC: 6. 2min. (Nucleosil 5C18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TFAa_{aq}=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.) . . . 1

2. 5min. (MeCN: 0. 05%TFAa_{aq}=25: 75)

MASS (FB⁺) : M+H=524

【0161】実施例44

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-メトキシ-N-メチルアミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 43 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 62-0. 90 (m, 1H), 0. 72 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 80 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 20-1. 42 (m, 2H), 1. 92 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 37 (m, 1H), 2. 93 (dd, $J=14$, 10Hz, 1H), 3. 07 (dd, $J=14$, 4Hz, 1H), 3. 13 (s, 3H), 3. 77 (s, 3H), 4. 75 (s, 2H), 5. 28 (br, 1H), 7. 21 (dd, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 32 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7. 37 (s, 5H), 7. 69 (dd, $J=7$, 7, 2Hz, 1H), 8. 36 (br-

73

$d, J=8\text{Hz}, 1\text{H}), 8.49(\text{dd}, J=5, 2\text{Hz}, 1\text{H}), 11.00(\text{s}, 1\text{H}) [\alpha]_D^{23} = +8.6^\circ (\text{c} 0.30, \text{MeOH})$

融点: 170-180°C

HPLC: 5.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺) : M+H=485

【0162】実施例45

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[(4-エトキシカルボニル) ピペリジノ] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.53 (m, 3H), 0.65-0.92 (m, 1H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.05-1.61 (m, 4H), 1.18 (t, J=7Hz, 3H), 1.70-2.07 (m, 2H), 1.96 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.28-3.25 (m, 6H), 3.96-4.32 (m, 2H), 4.07 (q, J=7Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.67 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 8.40-8.56 (m, 2H), 1H 1.00 (s, 1H) $[\alpha]_D^{23} = +11.3^\circ$ (c 0.30, MeOH)

融点: 166-170°C

HPLC: 9.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺) : M+H=581

【0163】実施例46

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[(4-メチルカルボニル) ピペリジノ] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.37-0.63 (m, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.75-0.95 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.13-1.81 (m, 6H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.20-2.72 (m, 3H), 2.57 (d, J=5Hz, 3H), 2.82-3.18 (m, 3H), 4.03-4.43 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.3

74

0 (m, 1H), 7.19 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.27 (d, J=8Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.67 (ddd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 7.75 (br, 1H), 8.33-8.60 (m, 2H), 1H.

$[\alpha]_D^{23} = +17.2^\circ$ (c 0.31, MeOH)

融点: 208-214°C

HPLC: 5.9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF

Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺) : M+H=566, M+Na=588

【0164】実施例47

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[1-(4-アセチル) ピペラジニル] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.50 (d, J=7Hz, 3H), 0.72 (d, J=7Hz, 3H), 0.76-0.90 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.17-1.43 (m, 2H), 1.95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.98 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.10 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.22-3.80 (m, 8H), 4.75 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.20 (dd, J=7.5, 5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.68 (ddd, J=7.5, 7.5, 2Hz, 1H), 8.42-8.57 (m, 2H), 1H.

$[\alpha]_D^{25} = +26.0^\circ$ (c 0.15, MeOH)

融点: 189-192°C

HPLC: 7.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF

Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R.T.)

MASS (FB⁺) : M+H=552

【0165】実施例48

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[1-(4-エトキシカルボニル) ピペラジニル] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.50 (d, J=7.5Hz, 3H), 0.71 (d, J=7Hz, 3H),

0. 75-0. 88 (m, 1H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 1. 12-1. 40 (m, 2H), 1. 19 (t, J=7Hz, 3H), 1. 95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 37 (m, 1H), 2. 97 (dd, J=14, 9Hz, 1H), 3. 10 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3. 19-3. 73 (m, 8H), 4. 05 (q, J=7Hz, 2H), 4. 75 (s, 2H), 5. 27 (m, 1H), 7. 19 (dd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7, 5Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 67 (ddd, J=7, 5, 7, 5, 2Hz, 1H), 8. 42-8. 56 (m, 2H), 1H.
 $[\alpha]_D^{25} = +21. 4^\circ$ (c 0. 36, MeOH)

融点: 168-172°C

HPLC: 8. 1 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=582

【0166】実施例49

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
 $[(2R, 3S)-4-(N\text{-ベンジルオキシアミノ})-2\text{-イソブチル-3\text{-メチルスクシニル}]-L-2\text{-ピリジルアラニン-N-}[2-(フェニキカルボニル)アミノエチル]アミド$

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 40 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71 (d, J=7Hz, 3H), 0. 75-0. 85 (m, 1H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 1. 23-1. 39 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 92-3. 40 (m, 5H), 2. 98 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 4. 75 (s, 2H), 4. 77 (m, 1H), 7. 10 (d, J=7. 5Hz, 2H), 7. 15-7. 24 (m, 2H), 7. 30 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 37 (dd, J=7. 5, 7. 5Hz, 2H), 7. 63-7. 75 (m, 2H), 7. 93 (m, 1H), 8. 29 (d, J=8Hz, 1H), 8. 47 (br-d, J=5Hz, 1H), 1H.

$[\alpha]_D^{25} = +7. 7^\circ$ (c 0. 40, MeOH)

融点: 205-209°C

HPLC: 11. 3 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=604

【0167】実施例50

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

$[(2R, 3S)-4-(N\text{-ベンジルオキシアミノ})-2\text{-イソブチル-3\text{-メチルスクシニル}]-L-2\text{-ピリジルアラニン-N-}[2-(N, N', N'\text{-トリメチルウレイド}]-エチル]アミド$
NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 30-0. 94 (m, 10H), 1. 05-1. 40 (m, 2H), 1. 81-2. 12 (m, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 68 (s, 6H), 2. 73 (s, 3Hx4 /7), 2. 74 (s, 3Hx3/7), 2. 80-3. 38 (m, 6H), 4. 64-4. 84 (m, 3H), 7. 11-7. 42 (m, 3H), 7. 36 (s, 5H), 7. 67 (ddd, J=7, 7, 1Hz, 1H), 7. 86 (m, 1Hx4/7), 8. 00 (m, 1Hx3/7), 8. 29 (ddd, J=7, 7, 1Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5, 1Hz, 1H). rotamerのpeakが出ている。
 $[\alpha]_D^{23} = +16. 5^\circ$ (c 0. 15, MeOH)

20 H)

融点: 104-107°C

HPLC: 5. 4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=569

【0168】実施例51

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

$[(2R, 3S)-4-(N\text{-ベンジルオキシアミノ})-2\text{-イソブチル-3\text{-メチルスクシニル}]-L-2\text{-ピリジルアラニン-N-}[2-(ジメチルカルバモイル)オキシエチル]アミド$
NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 40 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71 (d, J=7Hz, 3H), 0. 75-0. 91 (m, 1H), 0. 78 (d, J=7Hz, 3H), 1. 16-1. 41 (m, 2H), 1. 91 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 81 (s, 6H), 2. 96 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 09 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3. 20-3. 50 (m, 2H), 3. 90 (t, J=5Hz, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 80 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 66 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 2Hz, 1H), 7. 87 (t, J=5Hz, 1H), 8. 32 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 1H.
 $[\alpha]_D^{23} = -1. 5^\circ$ (c 0. 31, MeOH)

50 融点: 194-200°C

HPLC: 12. 1min. (Nucleosil 5 C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TFAa: q=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=556

【0169】実施例52

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジアラニン-N-[2-(N-メチル-N', N'-ジエチルウレイド)エチル] アミド
NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 37 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 71 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 74-0. 84 (m, 1H), 0. 78 (d, J=7 Hz, 3H), 1. 20-1. 37 (m, 2H), 1. 90 (m, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 72 (s, 3H), 2. 87-3. 33 (m, 10H), 4. 73 (m, 1H), 4. 74 (s, 2H), 7. 17 (dd, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 29 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 66 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 1Hz, 1H), 7. 86 (t, J=5Hz, 1H), 8. 27 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 8. 44 (dd, J=5, 1Hz, 1H), 1H 11. 00 (s, 1H).
[α]_D 23=-2. 9° (c0. 09, MeOH)

融点: 163-165°C

HPLC: 8. 5min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TFAa: q=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=597

【0170】実施例53

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジアラニン-N-[2-(N-エチル-N', N'-ジメチルウレイド)エチル] アミド
NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 39 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 65-0. 89 (m, 1H), 0. 71 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 80 (d, J=7 Hz, 3H), 1. 02 (t, J=7 Hz, 3H), 1. 17-1. 42 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 70 (s, 6H), 2. 85-3. 25 (m, 8H), 4. 66-4. 83 (m, 3H), 7. 18 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 67 (ddd, J=7, 7, 1Hz, 1H), 7. 82 (br-t, J=5 Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8Hz, 1H),

8. 45 (dd, J=5, 1Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H)

[α]_D 23=-1. 0° (c0. 31, MeOH)
融点: 168-170°C

HPLC: 13. 3min. (Nucleosil 5 C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TFAa: q=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=583

【0171】実施例54

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジアラニン-N-(2-フェニル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=6. 8Hz, 3H), 0. 71 (d, J=6. 4Hz, 3H), 0. 75-0. 87 (m, 1H), 0. 79 (d, J=6. 5Hz, 3H), 1. 21-1. 38 (m, 2H), 1. 91 (dq, J=10. 3, 6. 8 Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 66 (t, J=7. 1Hz, 2H), 2. 93 (dd, J=13. 7, 10. 1Hz, 1H), 3. 04 (dd, J=13. 7, 4. 9Hz, 1H), 3. 16-3. 40 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 75 (m, 1H), 7. 14-7. 42 (m, 7H), 7. 36 (s, 5H), 7. 66 (ddd, J=7. 7, 7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 82 (t, J=5. 5Hz, 1H), 8. 28 (d, J=8. 4Hz, 1H), 8. 44 (br-d, J=3. 8Hz, 1H), 10.

30 99 (s, 1H).

[α]_D 27=+0. 6° (c0. 38, MeOH)
融点: 217-221°C

HPLC: 9. 2min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TFAa: q=35: 65, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=545

【0172】実施例55

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジアラニン-N-(2-モルホリノエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 39 (d, J=6. 6Hz, 3H), 0. 68-0. 86 (m, 1H), 0. 72 (d, J=6. 1Hz, 3H), 0. 79 (d, J=6. 1Hz, 3H), 1. 20-1. 39 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10. 3, 6. 6 Hz, 1H), 2. 21-2. 40 (m, 7H), 2.

50 96 (dd, J=13. 9, 10. 2Hz, 1H),

3. 05-3. 24 (m, 3H), 3. 49-3. 61 (m, 4H), 4. 74 (s, 2H), 4. 77 (m, 1H), 7. 18 (dd, J=7. 2, 5. 0Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 36 (s, 5H), 7. 61 (t, J=5. 5Hz, 1H), 7. 67 (dd, J=7. 7, 7. 2Hz, 1H), 8. 33 (d, J=7. 3Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J=5. 0Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H). $[\alpha]_D^{27} = -0.4^\circ$ (c 0.3, MeOH)

融点: 205-210°C

HPLC: 8. 8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=554

【0173】実施例56

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 39 (d, J=7Hz, 3H), 0. 70 (d, J=7Hz, 3H), 0. 74-0. 82 (m, 1H), 0. 78 (d, J=7Hz, 3H), 1. 21-1. 36 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 99 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 09 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 90 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 88 (ddd, J=10, 8, 4Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 66 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 1. 5Hz, 1H), 8. 36 (d, J=8Hz, 1H), 8. 43-8. 51 (m, 2H), 11. 00 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = -4. 1^\circ$ (c 0.30, MeOH)

融点: 214-220°C

HPLC: 4. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=523

【0174】実施例57

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(4-ヒドロキシペリジノ)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 50 (m, 3

H), 0. 72 (m, 3H), 0. 76-0. 90 (m, 4H), 1. 12-1. 40 (m, 3H), 1. 56-1. 80 (m, 2H), 1. 95 (dq, J=0. 7Hz, 1H), 2. 36 (m, 1H), 2. 88-3. 12 (m, 4H), 3. 26 (m, 1H), 3. 67 (m, 1H), 3. 75-3. 93 (m, 2H), 4. 74 (m, 1H), 4. 75 (s, 2H), 5. 30 (m, 1H), 7. 18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J=8Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 65 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 8. 41 (d, J=8Hz, 1H), 8. 47 (br-d, J=5Hz, 1H), 11. 01 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{28} = +12. 4^\circ$ (c 0.33, MeOH)

融点: 116-120°C

HPLC: 6. 3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=525

【0175】実施例58

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(2R)-2-ヒドロキシペリジノ]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=7Hz, 3H), 0. 73 (d, J=7Hz, 3H),

30 0. 76-0. 85 (m, 1H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 0. 99 (d, J=7Hz, 3H), 1. 23-1. 40 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 91-3. 05 (m, 3H), 3. 14 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3. 61 (m, 1H), 4. 68 (d, J=4Hz, 1H), 4. 75 (s, 2H), 4. 80 (m, 1H), 7. 19 (dd, J=7, 4Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8Hz, 1H), 7. 37 (s, 5H), 7. 59 (dd, J=6, 6Hz, 1H), 7. 68 (ddd, J=8, 7, 2Hz, 1H), 8. 34 (d, J=8Hz, 1H), 8. 46 (br-d, J=4Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H). $[\alpha]_D^{24} = -4. 8^\circ$ (c 0.29, MeOH)

融点: 201-209°C

HPLC: 6. 1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

50 MASS (FB⁺) : M+H=499

[01761] 実施例59

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[(2S)-2-ヒドロキシシアロビル]-アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 37 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 71 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 74-0. 83 (m, 1H), 0. 79 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 96 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 23-1. 37 (m, 2H), 1. 91 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 88-3. 08 (m, 3H), 3. 12 (dd, $J=1$ 4, 5Hz, 1H), 3. 58 (m, 1H), 4. 64 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4. 73 (s, 2H), 4. 79 (m, 1H), 7. 18 (dd, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 29 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 56 (dd, $J=5$, 5Hz, 1H), 7. 67 (ddd, $J=8$, 7, 2Hz, 1H), 8. 31 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 44 (dd, $J=5$, 2Hz, 1H), 10. 98 (s, 1H).

[α]_D = +7.3° (c 0.34, MeOH)

解離: 211-217°C
 HPLC: 6.2 min. (Nucleosil 5C18, 4 mmφ×15 cm, MeCN: 0.05% TFA, Aaq: 25:75, 260 nm, flow rate 1.0 ml/min., at R. T.)
 NAGC (EDTA): NaH₂EDTA

MASS (FB⁺) : M+H=499

【101-77】実施例60
 実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-
 -2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-
 ピリジルアラニン-N-(4-フェノキシビペリジノ)

NMR (DMSO- δ , δ) : 0. 52 (m, 3H), 0. 73 (d, J =7Hz, 3H), 0. 85 (m, 1H), 0. 80 (d, J =7Hz, 3H), 1. 22-1. 64 (m, 4H), 1. 75-2. 03 (m, 3H), 2. 38 (m, 1H), 2. 97 (dd, J =14. 8Hz, 1H), 3. 04-3. 54 (m, 3H), 3. 71-4. 00 (m, 2H), 4. 60 (m, 1H), 4. 75 (s, 2H), 5. 33 (m, 1H), 6. 88-7. 01 (m, 3H), 7. 19 (m, 1H), 7. 27-7. 32 (m, 3H), 7. 36 (s, 5H), 7. 67 (dd, J =7. 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 42-8. 51 (m, 2H), 11. 91 (s, 1H).

$[\alpha]_D = +21.4^\circ$ (c 0.28, MeOH)

融点: 130 = 134°C

HPLC: 6. 9 min. (Nucleosil 5C₁₈, 4 mmφ × 15 cm, MeCN: 0. 05% TFA, Aaq = 40: 60, 260 nm, flow rate 1. 0 ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺ -) : M_H = 6.01

【0178】案例6.1

実施例2= (1) と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4 - (N-ベンジルオキシアミノ) -2 -イソブチル -3 -メチルスクシニル] -L -4 -
 ピリジルアラニン -N -メチルアミド
 NMR (DMSO- δ , δ) : 0. 39 (d, J = 7 Hz, 3H), 0. 71 (d, J = 7 Hz, 3H), 0. 75 - 0. 85 (m, 1H), 0. 80 (d, J = 7 Hz, 3H), 1. 20 - 1. 36 (m, 2H), 1. 91 (dq, J = 10, 7 Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 58 (d, J = 5 Hz, 3H), 2. 80 (dd, J = 14, 11 Hz, 1H), 2. 93 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H), 4. 57 (dd, J = 11, 8, 5 Hz, 1H), 4. 74 (s, 2H), 7. 28 (d, J = 7 Hz, 2H), 7. 36 (s, 5H), 7. 81 (q, J = 5 Hz, 1H), 8. 29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8. 42 (d, J = 7 Hz, 2H), 10. 02 (τ , 1H).

$[\alpha]_D = +2.9^\circ$ (c 0.28, MeOH)

HPLC: 4.6 min. (Nucleosil 5C₁₈, 4 mmφ×15 cm, MeCN: 0.05%TFAa_{aq}=30:70, 260 nm, flow rate 1.0 mL/min., at R. T.), 8.7 min. (MeCN: 0.05%TFAa_{aq}=30:70)

MASS (FB $^{\pm}$) : M+H=4.55

101391 宏觀例6.2

実施例2-（2）と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-
 -2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-
 ピリジルアラニン-N-(2-アセタミドエチル)アミ
 ッ

40 NMR (DMSO- δ , δ) : 0. 42 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 71 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 75-0. 86 (m, 1H), 0. 79 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 20-1. 37 (m, 2H), 1. 79 (s, 3H), 1. 92 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2. 34 (m, 1H), 2. 80 (d d, $J=14, 11$ Hz, 1H), 2. 93-3. 20 (m, 5H), 4. 57 (m, 1H), 4. 74 (s, 2H), 7. 19 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7. 36 (s, 5H), 7. 85 (br, 1H), 8. 02 (b, 2H, 1H), 9. 21 (d, 1H, 1H).

83

4.3 (d, $J=7$ Hz, 2H), 11.00 (s, 1 H).

[α]_D $^{22} = +12.1^\circ$ (c 0.34, MeOH)

融点: 214-219°C

HPLC: 4.8 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=526

【0180】実施例63

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-(2-ヒドロキシエチル)アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.37 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0.67-0.86 (m, 1H), 0.71 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.91 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.79 (dd, $J=14, 1.2$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=14, 5$ Hz, 1H), 3.12 (dt, $J=7, 5$ Hz, 2H), 3.36 (dt, $J=7, 5$ Hz, 2H), 4.63 (ddd, $J=12, 8, 5$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J=5$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.30 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.82 (t, $J=5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=6$ Hz, 2H), 1.09.98 (s, 1H).

[α]_D $^{22} = +6.1^\circ$ (c 0.29, MeOH)

融点: 235-239°C

HPLC: 4.3 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=485

【0181】実施例64

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(1R)-1-ベンジルオキシメチル-2-ヒドロキシエチル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.35 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0.73-0.82 (m, 1H), 0.76 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1.21-1.38 (m, 2H), 1.90 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.96 (dd, $J=14, 10$ Hz,

84

1H), 3.14 (dd, $J=14, 5$ Hz, 1H), 3.20-3.48 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.81 (ddd, $J=10, 8, 5$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7, 5, 5$ Hz, 1H), 7.24-7.45 (m, 10H), 7.30 (d, $J=7, 5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7, 5$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J=7, 5, 7, 5, 1, 5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=5, 1.5$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H).

[α]_D $^{25} = +4.1^\circ$ (c 0.22, MeOH)

融点: 204-206°C

HPLC: 6.4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+Na=627

【0182】実施例65

20 実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-[(1R)-1-ベンジルオキシメチル-2-ヒドロキシエチル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.33 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0.70-0.83 (m, 1H), 0.77 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1.20-1.35 (m, 2H),

30 1.90 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=14, 11$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=14, 4$ Hz, 1H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.70 (ddd, $J=11, 8, 4$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.75 (t, $J=5$ Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 10H), 7.30 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=7$ Hz, 2H), 10.98 (s, 1H).

[α]_D $^{25} = +11.8^\circ$ (c 0.30, MeOH)

融点: 233-235°C

HPLC: 6.3 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=35:65, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=605

【0183】実施例66

50 実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4- (N-ベンジルオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N'-アセチルヒドログドNMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 35 (d, J =7Hz, 3H \times 9/10), 0. 43 (d, J =7Hz, 3H \times 1/10), 0. 65-0. 83 (m, 1H), 0. 70 (d, J =7Hz, 3H), 0. 79 (d, J =7Hz, 3H), 1. 21-1. 40 (m, 2H), 1. 85 (s, 3H), 1. 90 (dq, J =10, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 3. 00 (dd, J =14, 4Hz, 1H), 3. 15 (dd, J =14, 4Hz, 1H), 4. 73 (s, 2H), 4. 88 (d dd, J =12, 8, 4Hz, 1H), 7. 19 (d d, J =7, 5, 5Hz, 1H), 7. 30-7. 40 (m, 6H), 7. 68 (dd, J =7, 5, 7, 5, 1. 5Hz, 1H), 8. 28 (d, J =8Hz, 1H \times 9/10), 8. 28 (d, J =8Hz, 1H \times 1/10), 8. 46 (dd, J =5, 1. 5Hz, 1H), 9. 86 (d, J =9Hz, 2H), 10. 98 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = -32. 3^\circ$ (c 0. 34, MeOH)
 融点: 227-228°C
 HPLC: 6. 4min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=498

【0184】実施例67

実施例2-(2) と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S) -4- (N-ベンジルオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N- (シクロプロピルメチル) アミド
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 08-0. 16 (m, 2H), 0. 32-0. 42 (m, 5H), 0. 72 (d, J =7Hz, 3H), 0. 75-0. 89 (m, 2H), 0. 80 (s, 3H), 1. 22-1. 39 (m, 2H), 1. 91 (dq, J =10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 89-3. 02 (m, 3H), 3. 10 (dd, J =14, 4Hz, 1H), 4. 74 (s, 2H), 4. 78 (m, 1H), 7. 18 (dd, J =7, 5, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J =7, 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 58-7. 70 (m, 2H), 8. 32 (d, J =8Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J =5Hz, 1H), 10. 99 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = -3. 6^\circ$ (c 0. 27, MeOH)
 融点: 218-220°C
 HPLC: 8. 2min. (Nucleosil 5C

18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=495
 【0185】実施例68
 実施例5および実施例2-(2) と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S) -4- (N-ベンジルオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニン-N- (シクロプロピルメチル) アミド
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 08-0. 18 (m, 2H), 0. 32-0. 44 (m, 5H), 0. 62 (d, J =7Hz, 3H), 0. 65-0. 90 (m, 2H), 0. 70 (s, 3H), 1. 21-1. 37 (m, 2H), 1. 91 (dq, J =10, 7Hz, 1H), 2. 34 (m, 1H), 2. 80 (dd, J =14, 12Hz, 1H), 2. 89-3. 03 (m, 3H), 4. 63 (m, 1H), 4. 74 (s, 2H), 7. 30 (dd, J =7Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 83 (t, J =5Hz, 1H), 8. 31 (d, J =8Hz, 1H), 8. 42 (d, J =7Hz, 2H), 10. 98 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = +3. 8^\circ$ (c 0. 28, MeOH)
 融点: 235-240°C (分解)
 HPLC: 6. 8min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=495
 【0186】実施例69
 実施例2-(2) と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S) -4- (N-ベンジルオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N- (シクロブチル) アミド
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 38 (d, J =7Hz, 3H), 0. 72 (d, J =7Hz, 3H), 0. 75-0. 86 (m, 2H), 0. 80 (d, J =7Hz, 3H), 1. 21-1. 38 (m, 2H), 1. 52-1. 68 (m, 2H), 1. 70-1. 98 (m, 3H), 2. 04-2. 21 (m, 2H), 2. 32 (m, 1H), 2. 93 (dd, J =14, 12Hz, 1H), 3. 07 (dd, J =14, 5Hz, 1H), 4. 15 (m, 1H), 4. 71 (m, 1H), 4. 74 (s, 2H), 7. 18 (dd, J =7, 5, 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J =7, 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 66 (ddd, J =7, 5, 7, 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 80 (d, J =8Hz, 1H), 8. 27 (d, J =8Hz, 1H), 8. 45 (dd, J =5, 1. 5Hz, 1H), 50 H), 8. 45 (dd, J =5, 1. 5Hz, 1H),

11.00 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = +0.7^\circ$ (c 0.30, MeOH)
 熔点: 24.0-24.4°C

HPLC: 8.2 min. (Nucleosil 5C₁₈, 4 mmφ × 15 cm, MeCN: 0.05% TFA, Aaq = 30:70, 260 nm, flow rate 1.0 ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) :

【0187】実施例70
 実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。
 (2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ヒリジルアラニン-N-(シクロプロピル)アミド
 NMR (DMSO- δ , δ) : 0. 23-0. 36 (m, 2H), 0. 39 (d, J =7Hz, 3H), 0. 53-0. 66 (m, 2H), 0. 72 (d, J =7Hz, 3H), 0. 75-0. 85 (m, 1H), 0. 79 (d, J =7Hz, 3H), 1. 19-1. 37 (m, 2H), 1. 91 (dq, J =10, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 58 (m, 1H), 2. 94 (dd, J =14, 11Hz, 1H), 3. 05 (dd, J =14, 6Hz, 1H), 4. 69 (ddd, J =11, 8, 6Hz, 1H), 4. 73 (s, 2H), 7. 18 (dd, J =7, 5, 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J =7, 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 66 (ddd, J =7, 5, 7, 5, 1. 5Hz, 2H), 7. 76 (d, J =4Hz, 1H), 8. 25 (d, J =8Hz, 1H), 8. 44 (dd, J =5, 1. 5Hz, 1H), 10. 99 (s, 1H).

[α]_D -23 = -2.2^\circ \text{ (c } 0.33, \text{ MeOH)}

HPLC: 5.5min. (Nucleosil 5C₁₈, 4mmφ×15cm, MeCN:0.05%TFA, Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=481

【0188】実施例71

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4- (N-ベンジルオキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニン-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド
NMR (DMSO- δ , δ) : 0. 39 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 67-0. 86 (m, 1H), 0. 71 (d, J =7Hz, 3H), 0. 80 (d, J =7 Hz, 3H), 1. 21-1. 38 (m, 2H), 1. 92 (dq, J =10, 7Hz, 1H), 2. 34, 2. 55 (m, 2H), 2. 75 (d,

d, $J=14, 11$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J=14, 4$ Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 4.60 (dd,d, $J=11, 8$, 4Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 6.65 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.90 (t, $J=5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=6$ Hz, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).

10 $[\alpha]_D^{25} = +5.6^\circ$ (c 0.21, DMSO)
 融点: 243-248°C
 HPLC: 6.4 min. (Nucleosil 50
 18, 4mm ϕ x 15cm, MeCN: 0.05%TF
 Aa λ =30:70, 260nm, flow rate
 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (F_B+) : M+H=561
 【0189】実施例72
 実施例2-（2）と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)
 20 -2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-
 ピリジルアラン-N-[2-(4-ヒドロキシフェニ
 ル)-2-オキソエチル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 38 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 70 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 74-0. 85 (m, 1H), 0. 79 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 21-1. 38 (m, 2H), 1. 91 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 53 (m, 2H), 2. 92 (d d, $J=14$, 11Hz, 1H), 3. 04 (dd, $J=14$, 6Hz, 1H), 3. 19 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 75 (ddd, $J=11$, 8, 6Hz, 1H), 6. 65 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6. 96 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7. 18 (dd, $J=7$, 5, 5Hz, 1H), 7. 28 (d, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 66 (d d, $J=7$, 5, 7, 5Hz, 1H), 7. 72 (t, $J=5$ Hz, 1H), 8. 27 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 44 (br-d, $J=5$ Hz, 1H), 9. 14 (s, 1H), 10. 99 (s, 1H).

40 $[\alpha]_D^{25} = -18.1^\circ$ (c 0.24, DMSO)
 融点: 221–225°C (分解)
 HPLC: 7.4 min. (Nucleosil 50 18, 4 mm ϕ × 15 cm, MeCN: 0.05% TFA, $\lambda_{\text{abs}} = 30.70$, 260 nm, flow rate 1.0 mL/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=561
【0190】実施例73
実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化
合物を得る

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニン-N- [2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル] アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 40 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 67-0. 86 (m, 1H), 0. 71 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 80 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 22-1. 37 (m, 2H), 1. 92 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 48 (m, 2H), 2. 77 (d, $J=14, 1$ Hz, 1H), 2. 91 (dd, $J=14, 5$ Hz, 1H), 3. 18 (m, 2H), 4. 59 (ddd, $J=12, 8, 5$ Hz, 1H), 4. 74 (s, 2H), 6. 57 (d, $J=1$ Hz, 1H), 6. 62 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7. 27 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7. 36 (s, 5H), 7. 90 (t, $J=4$ Hz, 1H), 8. 27 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 41 (d, $J=7$ Hz, 2H), 8. 66 (br, 1H), 8. 72 (br, 1H), 10. 99 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25}=+0.8^\circ$ (c 0.21, DMSO)
融点: 242-249°C (分解)

HPLC: 5. 4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=577

【0191】実施例74

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N- [2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル] アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 38 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 65-0. 86 (m, 1H), 0. 71 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 79 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 20-1. 39 (m, 2H), 1. 91 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 45 (m, 2H), 2. 94 (d, $J=14, 1$ Hz, 1H), 3. 06 (dd, $J=14, 5$ Hz, 1H), 3. 17 (m, 2H), 4. 73 (ddd, $J=12, 8, 5$ Hz, 1H), 4. 73 (s, 2H), 6. 41 (d, $J=8, 1$ Hz, 1H), 6. 55 (d, $J=1$ Hz, 1H), 6. 61 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7. 18 (dd, $J=7, 5$ Hz, 1H), 7. 28 (d, $J=7, 5$ Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 66 (dd, $J=7, 5, 7, 4$ Hz, 1H), 7. 72 (t, $J=4$ Hz, 1H), 8. 28 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 45 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8. 56-8. 79

(br, 2H), 10. 99 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25}=-29.6^\circ$ (c 0.21, DMSO)

融点: 197-199°C (分解)

HPLC: 5. 2 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=577

【0192】実施例75

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニン-N- [(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル] アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 35 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 66-0. 85 (m, 1H), 0. 71 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 80 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 20-1. 37 (m, 2H), 1.

90 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2. 32 (dd, $J=10, 10, 3$ Hz, 1H), 2. 79 (dd, $J=14, 12$ Hz, 1H), 2. 89-3. 05 (m, 2H), 3. 17-3. 40 (m, 3H), 3. 45 (m, 1H), 4. 50 (t, $J=4$ Hz, 1H), 4. 67 (m, 1H), 4. 74 (s, 2H), 4. 77 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7. 30 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7. 36 (s, 5H), 7. 81 (t, $J=5$ Hz, 1H), 8. 29 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8. 49 (d, $J=6$ Hz, 2H), 1. 0. 98 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25}=+2.7^\circ$ (c 0.25, MeOH)

融点: 242-249°C (分解)

HPLC: 6. 2 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=515

【0193】実施例76

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N- (2-ビリジルメチル) アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 41 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 67 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 71-0. 85 (m, 1H), 0. 85 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 18-1. 40 (m, 2H), 1. 93 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2. 35 (m, 1H), 3. 02 (dd, $J=14, 11$ Hz, 1H), 3. 18 (dd, $J=14, 5$ Hz, 1H),

4. 35 (d, $J=6$ Hz, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 89 (ddd, $J=11$, 8, 5Hz, 1H), 7. 16-7. 22 (m, 2H), 7. 25 (d d, $J=7$, 5, 5Hz, 1H), 7. 32 (d, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 63-7. 73 (m, 2H), 8. 33 (t, $J=6$ Hz, 1H), 8. 39 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 44-8. 51 (m, 2H), 11. 00 (s, 1H). $[\alpha]_D^{23}=+1.8^\circ$ (c 0.35, MeOH)

融点: 217-219°C

HPLC: 8. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=532, M-H=530
【0194】実施例77

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-[2-(2-ピリジル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 70 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 74-0. 84 (m, 1H), 0. 78 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 20-1. 37 (m, 2H), 1. 91 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 82 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2. 93 (dd, $J=14$, 10Hz, 1H), 3. 04 (dd, $J=14$, 5Hz, 1H), 3. 41 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 4. 75 (ddd, $J=10$, 8, 5Hz, 1H), 7. 13-7. 24 (m, 3H), 7. 27 (d, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 61-7. 73 (m, 2H), 7. 83 (t, $J=5$ Hz, 1H), 8. 28 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 44 (dd, $J=5$, 2Hz, 1H), 8. 48 (dd, $J=5$, 2Hz, 1H), 10. 99 (s, 1H). $[\alpha]_D^{23}=+3.0^\circ$ (c 0.33, MeOH)

融点: 220-223°C

HPLC: 8. 5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=546, M-H=544
【0195】実施例78

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-(3-ピリジルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 42 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 66 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 72 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 75 (m, 1H), 1. 12-1. 37 (m, 2H), 1. 92 (d q, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 3. 00 (dd, $J=14$, 10Hz, 1H), 3. 12 (dd, $J=14$, 6Hz, 1H), 4. 25 (dd, $J=15$, 7Hz, 1H), 4. 31 (dd, $J=15$, 7Hz, 1H), 4. 74 (s, 2H),

10 4. 84 (m, 1H), 7. 19 (dd, $J=7$, 5, 5Hz, 1H), 7. 26-7. 34 (m, 2H), 7. 35 (s, 5H), 7. 57 (br-d, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 67 (dd, $J=7$, 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 29-8. 40 (m, 2H), 8. 41-8. 51 (m, 3H), 11. 00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{23}=+1.9^\circ$ (c 0.32, MeOH)

融点: 213-215°C

HPLC: 6. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=532, M-H=530
【0196】実施例79

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ピリジルアラニン-N-(4-ピリジルメチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 45 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 68 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 72-0. 85 (m, 1H), 0. 75 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 15-1. 40 (m, 2H), 1. 95 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 36 (m, 1H), 3. 03 (dd, $J=14$, 11Hz, 1H), 3. 14 (dd, $J=14$, 6Hz, 1H), 4. 25 (dd, $J=15$, 7. 5Hz, 1H), 4. 31 (dd, $J=15$, 7. 5Hz, 1H), 4. 74 (s, 2H), 4. 88 (m, 1H), 7. 12-7. 24 (m, 3H), 7. 30 (d, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 68 (dd, $J=7$, 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 35-8. 55 (m, 5H), 11. 00 (s, 1H). $[\alpha]_D^{23}=+3.6^\circ$ (c 0.36, MeOH)

融点: 230-232°C (分解)

HPLC: 5. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=532
50 【0197】実施例80

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニン-N-(2-ビリジルメチル)アミド NMR (DMSO-de, δ) : 0. 41 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 68 (d, J=7Hz, 3H), 0. 73-0. 85 (m, 1H), 0. 78 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20-1. 39 (m, 2H), 1. 93 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 37 (m, 1H), 2. 86 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3. 06 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 4. 35 (dd, J=16, 5Hz, 1H), 4. 40 (dd, J=16, 5Hz, 1H), 4. 74 (dd, d, J=12, 8, 4Hz, 1H), 4. 75 (s, 2H), 7. 21 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 28 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 33 (d, J=6Hz, 2H), 7. 37 (s, 5H), 7. 72 (dd, J=7. 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 40 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (d, J=6Hz, 2H), 8. 48-8. 56 (m, 2H), 11. 00 (s, 1H).

[α]D²⁵ = -7. 3° (c 0. 45, 1N-HC1)

融点: 234-237°C

HPLC: 4. 0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=532

【0198】実施例81

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニン-N-(3-ビリジルメチル)アミド NMR (DMSO-de, δ) : 0. 40 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 67 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71-0. 84 (m, 1H), 0. 77 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20-1. 37 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 2. 95 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 09 (d d, J=14, 6Hz, 1H), 3. 14-3. 41 (m, 4H), 4. 74 (s, 2H), 4. 77 (dd d, J=11, 8, 6Hz, 1H), 7. 15 (dd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 57-7. 68 (m, 2H), 7. 92-8. 07 (m, 3H), 8. 27 (d, J=7. 5Hz, 1H), 8. 43 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 64 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 86 (t, J=5Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H).

[α]D²⁵ = -5. 8° (c 0. 34, 1N-HC1)

融点: 203-206°C

HPLC: 5. 6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=589

【0200】実施例83

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-(2-ニコソイルアミノエチル)アミド

NMR (DMSO-de, δ) : 0. 40 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 68 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71-0. 84 (m, 1H), 0. 77 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20-1. 36 (m, 2H),

1. 93 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33

[α]D²⁵ = -3. 1° (c 0. 36, 1N-HC1)

融点: 224-226°C

HPLC: 5. 1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20: 80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=532

【0199】実施例82

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(2-ビリジルカルボニル)アミノエチル]アミド

NMR (DMSO-de, δ) : 0. 40 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 67 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71-0. 84 (m, 1H), 0. 77 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20-1. 37 (m, 2H), 1. 92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32

(ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 2. 95 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 09 (d d, J=14, 6Hz, 1H), 3. 14-3. 41 (m, 4H), 4. 74 (s, 2H), 4. 77 (dd d, J=11, 8, 6Hz, 1H), 7. 15 (dd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 35 (s, 5H), 7. 57-

7. 68 (m, 2H), 7. 92-8. 07 (m, 3H), 8. 27 (d, J=7. 5Hz, 1H), 8. 43 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 64 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 86 (t, J=5Hz, 1H), 11. 00 (s, 1H).

[α]D²⁵ = -5. 8° (c 0. 34, 1N-HC1)

融点: 203-206°C

HPLC: 5. 6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=589

【0200】実施例83

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-(2-ニコソイルアミノエチル)アミド

NMR (DMSO-de, δ) : 0. 40 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 68 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71-0. 84 (m, 1H), 0. 77 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20-1. 36 (m, 2H),

1. 93 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33

(ddd, $J=10, 10, 3\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=14, 11\text{Hz}$, 1H), 3.07-3.38 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=7, 5, 5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=7, 5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.50 (dd, $J=7, 5, 5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (ddd, $J=7, 5, 7, 5, 1, 5\text{Hz}$, 1H), 8.07 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J=7, 5, 1, 5\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.44 (dd, $J=5, 1, 5\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 8.81 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 9.03 (d, $J=1, 5\text{Hz}$, 1H), 11.06 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{23}=-4.2^\circ$ (c 0.33, 1N-HC 1)

融点: 219-222°C

HPLC: 5.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=589

【0201】実施例84

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-(2-ニコチノイルアミノエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.40 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.68 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.72-0.85 (m, 1H), 0.78 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.37 (m, 2H), 1.91 (dq, $J=10, 7\text{Hz}$, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.79 (dd, $J=14, 11\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=14, 5\text{Hz}$, 1H), 3.12-3.42 (m, 4H), 4.60 (ddd, $J=11, 8, 5\text{Hz}$, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.28 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.36 (s, 5H), 7.51 (dd, $J=7, 5, 5\text{Hz}$, 1H), 8.11 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.17 (ddd, $J=7, 5, 1, 5, 1, 5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 8.64-8.74 (m, 2H), 9.00 (d, $J=1, 5\text{Hz}$, 1H), 10.98 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{23}=-1.1^\circ$ (c 0.27, 1N-HC 1)

融点: 236-238°C

HPLC: 4.5min. (Nucleosil 5C

18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=589

【0202】実施例85

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-

10 ビリジルアラニン-N-[2-(2-ビリジカルボニル)アミノエチル]アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.69 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.72-0.86 (m, 1H), 0.79 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.92 (dq, $J=10, 7\text{Hz}$, 1H), 2.34 (ddd, $J=10, 10, 3\text{Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J=14, 12\text{Hz}$, 1H), 2.99 (d d, $J=14, 4\text{Hz}$, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 3H), 4.62 (dd, $J=12, 8, 4\text{Hz}$, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.28 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 7.37 (s, 5H), 7.61 (dd, $J=7, 5, 5\text{Hz}$, 1H), 7.95-8.15 (m, 3H), 8.30 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 8.65 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 8.87 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 11.00 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{23}=-1.3^\circ$ (c 0.40, 1N-HC 1)

融点: 242-245°C

HPLC: 5.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=589

【0203】実施例86

実施例5および実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-

40 ビリジルアラニン-N-(4-ビリジルメチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0.43 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.67 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.72-0.85 (m, 1H), 0.76 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.17-1.38 (m, 2H), 1.94 (dq, $J=10, 7\text{Hz}$, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.86 (dd, $J=14, 12\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dd, $J=14, 5\text{Hz}$, 1H), 4.26 (dd, $J=16, 6\text{Hz}$, 1H), 4.33

(dd, $J=16$, 6Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.17 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.35 (s, 5H), 8.36-8.49 (m, 5H), 8.58 (dd, $J=6$, 6Hz, 1H), 11.00 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25}=+2.2^\circ$ (c 0.35, 1N-HC1)

融点: 241-243°C

HPLC: 5.3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=532

【0204】実施例87

実施例2-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N- [(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.36 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0.75-0.84 (m, 1H), 0.79 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.91 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 2H), 3.13 (dd, $J=14$, 5Hz, 1H), 3.19-3.35 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 4.51 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.68-4.85 (m, 4H), 7.18 (dd, $J=7$, 5.5Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7$.5Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.58 (t, $J=5$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J=7$, 5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 8.33 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J=5$, 1.5Hz, 1H), 11.01 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25}=-4.1^\circ$ (c 0.22, MeOH)
 融点: 207-213°C

HPLC: 7.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=515

【0205】実施例88

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, $J=7$

6.6Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6$.1Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6$.1Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.07 (s, 6H), 1.20-1.51 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.95 (dd, $J=13$, 7, 10.7Hz, 1H), 3.01-3.16 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=7$, 2, 4.9Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7$.6Hz, 1H), 7.52 (d, $J=5$, 4.5, 1Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=6$, 7, 2, 1.1Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8$.6Hz, 1H), 8.45 (br-d, $J=4$, 9Hz, 1H), 8.72 (br, 1H), 10.38 (br, 1H).

$[\alpha]_D^{20}=+3.7^\circ$ (c 0.49, MeOH)
 融点: 180-182°C

HPLC: 4.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺): M+H=437
 【0206】実施例89

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N- (2-アニリノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, $J=6$.7Hz, 3H), 0.72 (d, $J=6$.5Hz, 3H), 0.75-0.90 (m, 1H), 0.79 (d, $J=6$.4Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 2H), 1.94 (dq, $J=10$, 3, 6.7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.98 (d, $J=14$, 2, 10.6Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=14$, 2, 4.7Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.80 (dd, $J=10$, 6, 8.5, 4.7Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=7$, 4, 7.3Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=7$, 6, 5.0Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.46 (d, $J=7$.8Hz, 2H), 7.66 (ddd, $J=7$, 7, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.96 (t, $J=5$.6Hz, 1H), 8.29 (d, $J=8$.5Hz, 1H), 8.45 (br-d, $J=5$.0Hz, 1H), 8.71 (br, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.38 (br, 1H).

$[\alpha]_D^{20}=+15.2^\circ$ (c 0.46, MeOH)
 融点: 185-186°C

HPLC: 5.2min. (Nucleosil 5C

99

18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF
Aaq=25: 75, 260nm, flow rate
1. 0ml/min., at 30°C
MASS (FB⁺) : M+H=514

【0207】実施例90

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ヒドロキシ-N-メチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミドNMR
(DMSO-d₆, δ) : 0. 40 (d, J=7. 0Hz, 3H),
0. 75-0. 90 (m, 1H), 0. 79 (d, J=6. 5Hz, 3H), 1. 25 (m, 1H), 1. 36 (m, 1H), 2. 39 (ddd, J=11. 0, 1. 0, 0. 7, 2. 8Hz, 1H), 2. 57 (d, J=4. 6Hz, 3H), 2. 86-3. 14 (m, 3H), 3. 05 (s, 1H), 4. 74 (m, 1H), 7. 17 (dd, J=7. 2, 5. 2Hz, 1H), 7. 29 (d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 61-7. 72 (m, 2H), 8. 22 (d, J=8. 3Hz, 1H), 8. 45 (ddd, J=5. 2, 1. 5Hz, 1H), 9. 77 (s, 1H).

[α]_D 19 = +4. 2° (c 0. 40, MeOH)

融点: 198-204°C

HPLC: 5. 1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15: 85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C), 3. 1min. (MeCN: 0. 05%TFAaqq=20: 80) MASS (FB⁺) : M+H=379

【0208】実施例91

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ビロリジン-1-イル]カルボニルオキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 39 (d, J=6. 6Hz, 3H), 0. 72 (d, J=6. 5Hz, 3H), 0. 76-0. 90 (m, 1H), 0. 79 (d, J=6. 3Hz, 3H), 1. 20-1. 42 (m, 2H), 1. 65-2. 02 (m, 5H), 2. 33 (m, 1H), 2. 90-3. 39 (m, 6H), 3. 09 (ddd, J=13. 7, 4. 4Hz, 1H), 3. 46 (m, 1H), 3. 70 (m, 1H), 3. 90 (m, 2H), 4. 63-4. 86 (m, 1H), 7. 18 (ddd, J=7. 2, 5. 4Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 66 (ddd, J=7. 4, 7. 2, 1. 6Hz, 1H), 7. 85 (br, 1H), 8. 30 (d, J=7. 6Hz, 1

100

H), 8. 45 (br-d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 72 (br, 1H), 10. 38 (br, 1H). [α]_D 21 = -14. 0° (c 0. 51, MeO H)

融点: 169-173°C

HPLC: 5. 3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15: 85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

10 MASS (FB⁺) : M+H=522

【0209】実施例92

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[1-(ヒドロキシクロヘキシル)メチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 36 (d, J=6. 8Hz, 3H), 0. 73 (d, J=6. 3Hz, 3H), 0. 77-0. 91 (m, 1H), 0. 79

20 (d, J=6. 3Hz, 3H), 1. 09-1. 63 (m, 12H), 1. 94 (dq, J=10. 4, 6. 8Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 96 (dd, J=13. 8, 10. 5Hz, 1H), 3. 04 (d, J=5. 6Hz, 2H), 3. 14 (dd, J=13. 8, 4. 6Hz, 1H), 4. 21 (s, 1H), 4. 85 (ddd, J=10. 5, 8. 2, 4. 6Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=7. 6, 5. 0Hz, 1H), 7. 31 (d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 41 (t, J=5. 6Hz, 1H), 7. 6

30 6 (ddd, J=7. 7, 7. 6, 1. 8Hz, 1H), 8. 34 (d, J=8. 2Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5. 0, 1. 8Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H). [α]_D 20 = +11. 5° (c 0. 52, MeO H)

融点: 193-197°C

HPLC: 5. 0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20: 80, 260nm, flow rate 40 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=463

【0210】実施例93

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(イソブロキシカルボニルアミノ)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 46 (d, J=6. 6Hz, 3H), 0. 69-0. 99 (m, 1H), 0. 74 (d, J=6. 3Hz, 3H), 0. 7

101

9 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 3H), 0.86 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.20-1.43 (m, 2H), 1.81 (t, q , $J=6.7, 6.7, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 1.98 (dq, $J=10.0, 6.6, 6\text{ Hz}$, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.90-3.31 (m, 5H), 3.40 (m, 1H), 3.72 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.70-7.90 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.42 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 8.79 (br-d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 10.45 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{21}=+6.6^\circ$ (c 0.30, MeOH)
融点: 192-196°C (分解)

HPLC: 8.5 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=494 (free M=493, 60)

【0211】実施例94

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メトキシアミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.46 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 0.74 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 0.80 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 0.85 (m, 1H), 1.17-1.42 (m, 2H), 1.97 (dq, $J=10, 7\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.02 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 3.49 (s, 3H), 4.65 (dt, $J=7, 7\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=7, 5\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=7, 7\text{ Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.40 (br, 1H), 11.24 (br, 1H).

$[\alpha]_D^{22}=-2.2^\circ$ (c 0.10, MeOH)
融点: 183-193°C (分解)

HPLC: 4.5 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=381

【0212】実施例95

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(N, N', N'-トリエチ

102

ルエライド)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.40 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 0.73 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 0.80 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 0.84 (m, 1H), 1.03 (t, $J=7\text{ Hz}$, 9H), 1.21-1.44 (m, 2H), 1.96 (dq, $J=10, 7\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.92-3.23 (m, 12H), 4.76 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=7.5, 5\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.67 (dd, $J=7.5, 5\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (t, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{21}=+4.6^\circ$ (c 0.31, MeOH)
融点: 162-167°C

HPLC: 9.4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=521

【0213】実施例96

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2-モルホリノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.40 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 0.73 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 0.76-0.95 (m, 1H), 0.80 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.17-1.46 (m, 2H),

1.94 (dq, $J=10, 7\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.96 (dd, $J=14, 10\text{ Hz}$, 1H), 3.09 (dd, $J=14, 5\text{ Hz}$, 1H), 3.17-3.45 (m, 6H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.79 (dd, $J=10, 8, 5\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=8, 5\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (ddd, $J=8, 8, 2\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (dd, $J=5, 2\text{ Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{22}=+13.3^\circ$ (c 0.03, MeOH)

融点: 189-198°C

HPLC: 5.7 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

103

MASS (FB⁺) : M+H=508

【0214】実施例97

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-2-(N, N-ジエチルアミノカルボニルオキシエチル)アミド(3.63mg)のメタノール(7mL)溶液を水素3気圧下10%パラジウム-炭素(3.5mg)で水素還元する。触媒を沪去し、沪液を減圧濃縮する。残液をジソアロブリエーテルで粉末化して、[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-2-(N, N-ジエチルアミノカルボニルオキシエチル)アミド(1.85mg)を得る。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=6. 8Hz, 3H), 0. 73 (d, J=6. 5Hz, 3H), 0. 75-0. 91 (m, 1H), 0. 79 (d, J=6. 5Hz, 3H), 1. 04 (t, J=7. 1Hz, 6H), 1. 20-1. 43 (m, 2H), 1. 94 (dq, J=10. 6, 6. 8Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 89-3. 43 (m, 2H), 2. 96 (dd, J=13. 8, 10. 1Hz, 1H), 3. 08 (dd, J=13. 8, 4. 5Hz, 1H), 3. 20 (q, J=7. 1Hz, 4H), 3. 92 (m, 2H), 4. 80 (ddd, J=10. 1, 8. 2, 4. 5Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=7. 2, 4. 8Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 66 (ddd, J=7. 8, 7. 2, 1. 8Hz, 1H), 7. 87 (br-t, J=5. 7Hz, 1H), 8. 28 (d, J=8. 2Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=4. 8, 1. 8Hz, 1H), 8. 72 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

[α]_D 21 = +5. 5° (c 0. 30, MeOH)
融点: 198-205°C

HPLC: 6. 1min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20: 80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=494

【0215】実施例98

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2-ビペリジノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 39 (d, J=7Hz, 3H), 0. 72 (d, J=7Hz, 3H), 0. 75-0. 94 (m, 1H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 1. 18-1. 65 (m, 8H),

104

1. 95 (dq, J=10. 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 96 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3. 09 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 15-3. 52 (m, 6H), 3. 92 (m, 2H), 4. 79 (ddd, J=10. 8, 4Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8Hz, 1H), 7. 67 (ddd, J=8, 8, 2Hz, 1H), 7. 89 (t, J=8Hz, 1H), 8. 37 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 8. 73 (s, 1H), 10. 39 (s, 1H) [α]_D 21 = +7. 4° (c 0. 28, MeOH)
融点: 196-203°C

HPLC: 7. 9min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20: 80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=506

【0216】実施例99

20 実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]カルボニルオキシエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 39 (d, J=6. 6Hz, 3H), 0. 73 (d, J=6. 2Hz, 3H), 0. 78-0. 93 (m, 1H), 0. 80 (d, J=6. 2Hz, 3H), 1. 22-1. 45 (m, 2H), 1. 94 (dq, J=10. 0, 6. 6Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 86 (d, J=5. 1Hz, 3H), 2. 97 (dd, J=13. 8, 10. 4Hz, 1H), 3. 12 (dd, J=13. 8, 4. 5Hz, 1H), 3. 18-3. 59 (m, 6H), 3. 91 (m, 2H), 4. 62-4. 88 (m, 2H), 7. 18 (dd, J=7. 4, 4. 8Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 67 (br-dd, J=7. 7, 7. 4Hz, 1H), 7. 88 (br-t, J=5. 1Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8. 4Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J=4. 8Hz, 1H), 8. 73 (s, 1H), 10. 39 (s, 1H).

[α]_D 24 = +7. 7° (c 0. 25, MeOH)
融点: 187-191°C

HPLC: 13. 1min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1: 10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=496

【0217】実施例100

105

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(1-アミノビペリジル)アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 43 (d, J=6. 8Hz, 3Hx2/3), 0. 56 (d, J=6. 7Hz, 3Hx1/3), 0. 67-0. 92 (m, 7H), 1. 21-1. 69 (m, 8H), 1. 96 (m, 1H), 2. 20-2. 67 (m, 5H), 2. 84-3. 11 (m, 2H), 4. 68 (m, 1Hx2/3), 5. 44 (m, 1Hx1/3), 7. 18 (d d, J=7. 1, 5. 2Hz, 1H), 7. 28 (d, J=7. 7Hz, 1Hx2/3), 7. 29 (d, J=7. 7Hz, 1Hx1/3), 7. 66 (m, 1H), 8. 12 (d, J=8. 6Hz, 1Hx1/3), 8. 29 (d, J=8. 4Hz, 1Hx2/3), 8. 40 (s, 1Hx1/3), 8. 45 (m, 1H), 8. 62 (s, 1H2/3), 8. 71 (br, 1H), 10. 38 (br, 1H). rotamerのpeakが出来ている。

[α]_D 20 = +14. 9° (c 0. 52, MeOH)

融点: 202-206°C (分解)

HPLC: 5. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=434

【0218】実施例101

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メトキシ-N-メチルアミド
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 45 (d, J=7Hz, 3H), 0. 63-0. 95 (m, 1H), 0. 73 (d, J=7Hz, 3H), 0. 81 (d, J=7Hz, 3H), 1. 19-1. 47 (m, 2H), 1. 96 (dq, J=10. 7Hz, 1H), 2. 37 (m, 1H), 2. 93 (dd, J=14. 10Hz, 1H), 3. 07 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 13 (s, 3H), 3. 76 (s, 3H), 5. 28 (br-d, 1H), 7. 19 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 31 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 68 (dd, J=7. 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 32 (br-d, J=7. 5Hz, 1H), 8. 48 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 75 (br, 1H), 10. 39 (s, 1H).

[α]_D 22 = +17. 1° (c 0. 20, MeOH)

融点: 168-176°C (分解)

106

HPLC: 4. 0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=395

【0219】実施例102

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリ

ジルアラニン-N-[(4-エトキシカルボニル)ビペリジノ]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 47 (m, 3H), 0. 65-0. 82 (m, 4H), 0. 79 (d, J=6. 4Hz, 3H), 1. 08-1. 57 (m, 7H), 1. 69-1. 90 (m, 2H), 1. 99 (dq, J=10. 4, 6. 6Hz, 1H), 2. 37 (m, 1H), 2. 52-2. 78 (m, 2H), 2. 95 (m, 1H), 3. 01-3. 20 (m, 2H), 3. 98-4. 28 (m, 4H), 5. 31

(m, 1H), 7. 18 (br-dd, J=7. 3, 3. 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 66 (br-dd, J=7. 7, 7. 3Hz, 1H), 8. 35-8. 50 (m, 2H), 8. 72 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H).

[α]_D 21 = +14. 6° (c 0. 51, MeOH)

融点: 181-188°C

HPLC: 6. 8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=491

【0220】実施例103

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(4-メチルカルバモイル)ビペリジノ]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 50 (m, 3H), 0. 73 (d, J=6. 2Hz, 3H), 0. 76-0. 92 (m, 4H), 0. 79 (d, J=6. 2Hz, 3H), 1. 17-1. 78 (m, 6H), 1. 97 (m, 1H), 2. 23-2. 44 (m, 2H), 2. 55 (d, J=4. 4Hz, 3H), 2. 85-3. 13 (m, 4H), 4. 15 (m, 1H), 4. 29 (m, 1H), 5. 30 (m, 1H), 7. 18 (m, 1H), 7. 28 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 66 (m, 1H), 7. 73 (m, 1H), 8. 38 (br-d, J=6. 1Hz, 1H), 8. 40 (m, 1H), 8. 72 (s, 1H), 10. 40

107

(s, 1H).
 $[\alpha]_D^{21} = +19.4^\circ$ (c 0.53, MeO H)
 融点: 154-160°C
 HPLC: 7.3 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=476, M+Na=498

【0221】実施例104

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジララニン-N-[1-(4-アセチル)ビペラジニル]アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 51 (d, J=6. 6Hz, 3H), 0. 73 (d, J=6. 2Hz, 3H), 0. 77-0. 93 (m, 1H), 0. 80 (d, J=6. 5Hz, 3H), 1. 22-1. 43 (m, 2H), 1. 99 (m, 1H), 2. 02 (s, 3H), 2. 38 (m, 1H), 2. 99 (dd, J=14. 3, 8. 4Hz, 1H), 3. 09 (dd, J=14. 3, 5. 7Hz, 1H), 3. 20-3. 79 (m, 8H), 5. 30 (m, 1H), 7. 20 (br-dd, J=7. 6, 5. 4Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 67 (br-d, J=7. 7, 7. 6Hz, 1H), 8. 41-8. 53 (m, 2H), 8. 73 (s, 1H), 10. 41 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{21} = +33.6^\circ$ (c 0.50, MeO H)

融点: 137-141°C

HPLC: 7.8 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=462, M+Na=484

【0222】実施例105

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジララニン-N-[1-(4-エトキシカルボニル)ビペラジニル]アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 51 (d, J=6. 7Hz, 3H), 0. 73 (d, J=6. 4Hz, 3H), 0. 75-0. 92 (m, 1H), 0. 79 (d, J=6. 5Hz, 3H), 1. 11-1. 42 (m, 2H), 1. 19 (t, J=7. 1Hz, 3

108

H), 1. 99 (dq, J=10. 6, 6. 7Hz, 1H), 2. 37 (m, 1H), 2. 98 (dd, J=14. 0, 8. 5Hz, 1H), 3. 09 (dd, J=14. 0, 5. 3Hz, 1H), 3. 15-3. 74 (m, 8H), 4. 05 (q, J=7. 1Hz, 2H), 5. 29 (m, 1H), 7. 19 (dd, J=7. 2, 5. 4Hz, 1H), 7. 29 (d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 67 (ddd, J=7. 6, 7. 2, 1. 6Hz, 1H), 8. 37-8. 54 (m, 2H), 8. 72 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{21} = +31.6^\circ$ (c 0.51, MeO H)

融点: 180-186°C

HPLC: 4.7 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=492

【0223】実施例106

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジララニン-N-[2-(フェノキシカルボニル)アミノエチル]アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 42 (d, J=7Hz, 3H), 0. 72 (d, J=7Hz, 3H), 0. 77-0. 95 (m, 1H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 1. 19-1. 50 (m, 2H),

3. 01. 96 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 35 (m, 1H), 2. 88-3. 54 (m, 6H), 4. 77 (m, 1H), 7. 02-7. 45 (m, 7H), 7. 58-7. 79 (m, 2H), 7. 93 (m, 1H), 8. 28 (d, J=8Hz, 1H), 8. 46 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 73 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{21} = +12.0^\circ$ (c 0.10, MeO H)

融点: 240-250°C (分解)

HPLC: 8.1 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=514

【0224】実施例107

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジララニン-N-[2-(N, N', N'-トリメチルウレイド)エチル]アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 42 (d, J=7. 0Hz, 3H), 0. 72 (d, J=7. 0Hz, 3H), 0. 77-0. 95 (m, 1H), 0. 80 (d, J=7. 0Hz, 3H), 1. 19-1. 50 (m, 2H), 3. 01. 96 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 35 (m, 1H), 2. 88-3. 54 (m, 6H), 4. 77 (m, 1H), 7. 02-7. 45 (m, 7H), 7. 58-7. 79 (m, 2H), 7. 93 (m, 1H), 8. 28 (d, J=8Hz, 1H), 8. 46 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 73 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{21} = +12.0^\circ$ (c 0.10, MeO H)

融点: 240-250°C (分解)

109

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 30-1. 01 (m, 10H), 1. 20-1. 45 (m, 2H), 1. 85-2. 15 (m, 1H), 2. 34 (m, 1H), 2. 68 (s, 6H), 2. 73 (s, 3H \times 4/7), 2. 74 (s, 3H \times 3/7), 2. 88-3. 29 (m, 6H), 4. 75 (m, 1H), 7. 12-7. 35 (m, 2H), 7. 66 (ddd, J =7, 7, 1 Hz, 1H), 7. 87 (m, 1H \times 4/7), 8. 01 (m, 1H \times 3/7), 8. 28 (dd d, J =7, 7, 1 Hz, 1H), 8. 46 (br-d, J =4 Hz, 1H), 8. 74 (br, 1H). 10. 40 (br, 1H) rotamerのpeakが出ている。

HPLC: 5. 3min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB $^+$) : M+H=479

【0225】実施例108

実施例97と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[2-(ジメチルカルバモイル)オキシエチル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 40 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 71 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 75-0. 94 (m, 1H), 0. 79 (d, J =7 Hz, 3H), 1. 18-1. 49 (m, 2H), 1. 95 (dq, J =10, 7 Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 81 (s, 6H), 2. 96 (d d, J =14, 10 Hz, 1H), 3. 10 (dd, J =14, 5 Hz, 1H), 3. 15-3. 47 (m, 2H), 3. 90 (t, J =5 Hz, 2H), 4. 79 (ddd, J =10, 8, 5 Hz, 1H), 7. 18 (d, J =7. 5, 5 Hz, 1H), 7. 30 (d, J =7. 5 Hz, 1H), 7. 67 (ddd, J =7. 5, 7. 5, 2 Hz, 1H), 7. 87 (t, J =5 Hz, 1H), 8. 30 (d, J =8 Hz, 1H), 8. 45 (dd, J =5, 2 Hz, 1H), 8. 73 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H).

【 α 】 d 23 =+48. 1° (c 0. 20, DMSO)

融点: 194-202°C (分解)

HPLC: 4. 7min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB $^+$) : M+H=466

【0226】実施例109

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[2-(N-メチル-N', N'-ジエチルウレイド)エチル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 39 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 73 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 77-0. 91 (m, 1H), 0. 79 (d, J =7 Hz, 3H), 1. 02 (t, J =7 Hz, 6H), 1. 21-1. 42 (m, 2H), 1. 95 (m, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 73 (s, 3H), 2. 89-3. 31 (m, 10H), 4. 75 (M, 1H), 7. 18 (dd, J =7. 5, 5 Hz, 1H), 7. 29 (d, J =7. 5 Hz, 1H), 7. 66 (dd, J =7. 5, 7. 5, 1 Hz, 1H), 7. 78 (t, J =5 Hz, 1H), 8. 26 (d, J =7. 5 Hz, 1H), 8. 45 (dd, J =5, 1 Hz, 1H), 8. 74 (br, 1H), 1H.

HPLC: 6. 0min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB $^+$) : M+H=507, M+Na=529

【0227】実施例110

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジアラニン-N-[2-(N-エチル-N', N'-ジメチルウレイド)エチル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 40 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 73 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 79 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 95-1. 10 (m, 4H), 1. 20-1. 46 (m, 2H), 1. 94 (dq, J =10, 7 Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 70 (s, 6H), 2. 87-3. 23 (m, 8H), 4. 75 (m, 1H), 7. 19 (d, J =7, 5 Hz, 1H), 7. 30 (d, J =7 Hz, 1H), 7. 67 (ddd, J =7, 7, 1 Hz, 1H), 7. 82 (br-t, J =5 Hz, 1H), 8. 28 (d, J =8 Hz, 1H), 8. 45 (dd, J =5, 1 Hz, 1H), 8. 73 (br, 1H), 10. 40 (s, 1H).

【 α 】 d 21 =+5. 8° (c 0. 32, MeOH)

融点: 166-171°C

HPLC: 7. 3min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB $^+$) : M+H=493, M+Na=5

111

【0228】実施例111

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2-フェネチル)アミド
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 39 (d, J =6. 8 Hz, 3H), 0. 63-0. 95 (m, 1 H), 0. 73 (d, J =6. 5 Hz, 3H), 0. 79 (d, J =6. 2 Hz, 3H), 1. 20-1. 45 (m, 2H), 1. 95 (dq, J =10. 1, 6. 8 Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 66 (t, J =7. 6 Hz, 2H), 2. 93 (dd, J =13. 9, 10. 5 Hz, 1H), 3. 04 (dd, J =13. 9, 4. 6 Hz, 1H), 3. 14-3. 45 (m, 2H), 4. 76 (ddd, J =10. 5, 8. 1, 4. 6 Hz, 1H), 7. 08-7. 37 (m, 7 H), 7. 66 (ddd, J =7. 6, 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 7. 82 (t, J =5. 6 Hz, 1 H), 8. 26 (d, J =8. 1 Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J =3. 7 Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +8. 9^\circ$ (c 0. 35, MeOH)
 融点: 212-215°C (分解)

HPLC: 6. 1min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB $^+$) : M+H=455

【0229】実施例112

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2-モルホリノエチル)アミド
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 46 (d, J =6. 5 Hz, 3H), 0. 72 (d, J =6. 6 Hz, 3H), 0. 77 (d, J =6. 5 Hz, 3H), 0. 87 (m, 1H), 1. 24 (m, 1H), 1. 34 (m, 1H), 1. 96 (m, 1H), 2. 22-2. 40 (m, 7H), 2. 97 (dd, J =13. 8, 10. 5 Hz, 1H), 3. 06-3. 24 (m, 3 H), 3. 55 (t, J =4. 6 Hz, 4H), 4. 73 (m, 1H), 7. 17 (dd, J =7. 7, 4. 9 Hz, 1H), 7. 29 (d, J =7. 7 Hz, 1 H), 7. 66 (ddd, J =7. 7, 7. 7, 1. 9 Hz, 1H), 7. 76 (m, 1H), 8. 45 (br-d, J =4. 9 Hz, 1H), 8. 50 (m, 1 H).

$[\alpha]_D^{27} = +0. 7^\circ$ (c 0. 37, MeOH)
 融点: 191-197°C (分解)

HPLC: 4. 3min. (Nucleosil 5C

112

18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1: 10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB $^+$) : M+H=464, M+Na=486

【0230】実施例113

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 40 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 72 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 78 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 82 (m, 1 H), 1. 23-1. 41 (m, 2H), 1. 95 (dq, J =10, 7 Hz, 1H), 2. 33 (m, 1 H), 3. 00 (dq, J =14, 10 Hz, 1H), 3. 09 (dd, J =14, 4 Hz, 1H), 3. 90 (m, 2H), 4. 88 (ddd, J =10, 8, 4 Hz, 1H), 7. 18 (dd, J =7. 5, 5 Hz, 1 H), 7. 30 (d, J =7. 5 Hz, 1H), 7. 67 (ddd, J =7. 5, 7. 5, 1. 5 Hz, 1 H), 8. 35 (d, J =7. 5 Hz, 1H), 8. 44-8. 52 (m, 2H), 8. 72 (br, 1H), 10. 37 (br, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +2. 4^\circ$ (c 0. 31, MeOH)
 融点: 200-205°C (分解)

HPLC: 6. 7min. (Nucleosil 5C 18, 4mm ϕ \times 15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB $^+$) : M+H=433

【0231】実施例114

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(4-ヒドロキシペリジノ)アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 51 (m, 3 H), 0. 73 (m, 3H), 0. 76-0. 90 (m, 4H), 1. 12-1. 42 (m, 3H), 1. 56-1. 81 (m, 2H), 1. 98 (dq, J =10, 7 Hz, 1H), 2. 36 (m, 1H), 2. 87-3. 12 (m, 4H), 3. 25 (m, 1H), 3. 67 (m, 1H), 3. 75-3. 94 (m, 2H), 4. 74 (m, 1H), 5. 30 (m, 1H), 7. 18 (dd, J =8, 5 Hz, 1H), 7. 27 (d, J =8 Hz, 1H), 7. 66 (dd, J =8, 8 Hz, 1H), 8. 38 (d, J =8 Hz, 1H), 8. 46 (br-d, J =5 Hz, 1H), 8. 71 (s, 1 H).

113

H), 10. 40 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{23} = +21.3^\circ$ (c 0.30, MeO H)
 融点: 190-193°C
 HPLC: 6. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=435

【0232】実施例115

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 73 (d, J=7Hz, 3H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 0. 82 (m, 1H), 0. 98 (d, J=7Hz, 3H), 1. 23-1. 43 (m, 2H), 1. 95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 91-3. 06 (m, 3H), 3. 13 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 60 (m, 1H), 4. 67 (d, J=5Hz, 1H), 4. 80 (m, 1H), 7. 18 (d, J=7, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8Hz, 1H), 7. 57 (dd, J=5, 5Hz, 1H), 7. 67 (ddd, J=8, 7, 2Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 8. 72 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{23} = +21.3^\circ$ (c 0.30, MeO H)

融点: 190-193°C

HPLC: 6. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=409

【0233】実施例116

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミド
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 38 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 73 (d, J=7Hz, 3H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 0. 83 (m, 1H), 0. 97 (d, J=7Hz, 3H), 1. 24-1. 42 (m, 2H), 1. 95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 34 (m, 1H), 2. 91-3.

114

09 (m, 3H), 3. 12 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3. 59 (m, 1H), 4. 64 (d, J=5Hz, 1H), 4. 80 (m, 1H), 7. 18 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8Hz, 1H), 7. 55 (dd, J=5, 5Hz, 1H), 7. 66 (ddd, J=8, 7, 2Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H), 10. 37 (s, 1H).

10 $[\alpha]_D^{23} = +17.9^\circ$ (c 0.29, MeO H)

融点: 202-206°C

HPLC: 6. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=409

【0234】実施例117

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

20 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-(4-フェノキシビペリジノ)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 53 (m, 3H), 0. 75 (d, J=7Hz, 3H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 0. 85 (m, 1H), 1. 22-1. 68 (m, 4H), 1. 76-2. 08 (m, 3H), 2. 40 (m, 1H), 2. 97 (d, J=14, 8Hz, 1H), 3. 04-3. 57 (m, 3H), 3. 74-4. 05 (m, 2H), 4. 61 (m, 1H), 5. 34 (m, 1H), 6. 87-7. 03 (m, 3H), 7. 20 (m, 1H), 7. 24-7. 34 (m, 3H), 7. 66 (dd, J=7, 5, 7, 5Hz, 1H), 8. 44 (m, 1H), 8. 48 (d, J=5Hz, 1H), 8. 72 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +34.5^\circ$ (c 0.17, MeO H)

融点: 180-184°C

40 HPLC: 5. 9min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30:70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺) : M+H=511

【0235】実施例118

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジララニン-N-メチルアミド

50 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 40 (d, J=7

115

Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 1.21-1.41 (m, 2H), 1.95 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.59 (d, J=5Hz, 3H), 2.81 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 2.95 (d d, J=14, 5Hz, 1H), 4.58 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7.29 (d, J=7Hz, 2H), 7.82 (q, J=5Hz, 1H), 8.25 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=7Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = +13.6^\circ$ (c 0.32, MeOH)

融点: 253-261°C (分解)

HPLC: 5.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺): M+H=365

【0236】実施例119

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-(2-アセチルアミド)アミド NMR (DMSO-d₆, δ): 0.41 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.81 (d, J=7Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 1.20-1.42 (m, 2H), 1.95 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.81 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 2.92-3.21 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 7.30 (d, J=7Hz, 2H), 7.82 (br-t, J=4Hz, 1H), 7.98 (br-t, J=4Hz, 1H), 8.26 (d, J=8Hz, 1H), 8.42 (d, J=7Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H). $[\alpha]_D^{22} = +10.2^\circ$ (c 0.33, MeOH)

融点: 247-252°C (分解)

HPLC: 4.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺): M+H=436

【0237】実施例120

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-(2-ヒドロキシエチル)アミド NMR (DMSO-d₆, δ): 0.38 (d, J=7

116

Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.94 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.80 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 2.99 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.13 (dt, J=7, 5Hz, 2H), 3.36 (dt, J=7, 5Hz, 2H), 4.64 (ddd, J=12, 8, 5Hz, 1H), 4.68 (t, J=5Hz, 1H), 7.30 (d, J=6Hz, 2H), 7.82 (t, J=5Hz, 1H), 8.26 (d, J=8Hz, 2H), 8.42 (d, J=6Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{22} = +17.4^\circ$ (c 0.25, 1N-HCl)

融点: 229-234°C (分解)

HPLC: 3.5min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)
 MASS (FB⁺): M+H=395

【0238】実施例121

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(1R)-1-ベンジルオキシメチル-2-ヒドロキシエチル]アミド NMR (DMSO-d₆, δ): 0.35 (d, J=7Hz, 3H), 0.77 (d, J=7Hz, 3H), 0.81 (m, 1H), 1.21-1.43 (m, 2H), 1.94 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.97 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.13 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.30-3.48 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.77 (t, J=5Hz, 1H), 4.83 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 5H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5Hz, 1H), 8.35 (d, J=8Hz, 1H), 8.44 (dd, J=5, 1.5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = +12.5^\circ$ (c 0.22, MeOH)

融点: 201-205°C

HPLC: 5.4min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate

117

1. 0ml/min., at R. T.)
MASS (FB⁺) : M+Na=537, M+H=515

【0239】実施例122

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニン-N-[(1R) -1-ベンジルオキシメチル-2-ヒドロキシエチル] アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 34 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 68 (d, J=7Hz, 3H), 0. 77 (d, J=7Hz, 3H), 0. 82 (m, 1H), 1. 20-1. 40 (m, 2H), 1. 93 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 79 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 00 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 34-3. 48 (m, 4H), 3. 90 (m, 1H), 4. 48 (s, 2H), 4. 70 (ddd, J=11, 8, 4Hz, 1H), 4. 75 (t, J=5Hz, 1H), 7. 23-7. 40 (m, 5H), 7. 30 (d, J=7Hz, 1H), 7. 63 (d, J=8Hz, 1H), 8. 29 (d, J=8Hz, 1H), 8. 41 (d, J=7Hz, 2H), 8. 71 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

[α]_D 25 = +18. 1° (c 0. 20, MeOH)

融点: 227-231°C

HPLC: 5. 1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=25: 75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=515

【0240】実施例123

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N'-アセチルヒドログリド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 35 (d, J=7 Hz, 3Hx9/10), 0. 44 (d, J=7Hz, 3Hx1/10), 0. 71 (d, J=7Hz, 3H), 0. 74-0. 90 (m, 1H), 0. 78 (d, J=7Hz, 3H), 1. 22-1. 42 (m, 2H), 1. 85 (s, 3H), 1. 93 (m, 1H), 2. 31 (m, 1H), 3. 00 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 3. 15 (dd, J=14, 4 Hz, 1H), 4. 87 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7. 19 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 32 (d, J=5Hz, 1Hx9/10), 7. 35 (d, J=5Hz, 1Hx9/10), 7. 66 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 1. 5Hz, 1

H), 8. 25 (d, J=8Hz, 1Hx9/10), 8. 38 (d, J=8Hz, 1Hx1/10), 8. 46 (br, 1Hx9/10), 8. 97 (br, 1Hx1/10), 9. 86 (br, 1H), 10. 32 (br, 1H).

[α]_D 25 = -16. 3° (c 0. 32, 1N-HCl)

融点: 203-213°C

HPLC: 3. 8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1: 10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=408

【0241】実施例124

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-(シクロプロビルメチル) アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 08-0. 16 (m, 2H), 0. 30-0. 43 (m, 5H), 0. 74 (d, J=7Hz, 3H), 0. 77-0. 90 (m, 2H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 1. 23-1. 44 (m, 2H), 1. 94 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 34 (m, 1H), 2. 88-3. 02 (m, 3H), 3. 10 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 4. 79 (m, 1H), 7. 17 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 29 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 56-7. 71 (m, 2H), 8. 30 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45

20 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 72 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).
[α]_D 25 = +3. 5° (c 0. 20, MeOH)

融点: 208-212°C

HPLC: 7. 8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15: 85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=405

【0242】実施例125

40 実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニン-N-(シクロプロビルメチル) アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 09-0. 18 (m, 2H), 0. 31-0. 47 (m, 5H), 0. 73 (d, J=7Hz, 3H), 0. 76-0. 93 (m, 2H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 1. 21-1. 42 (m, 2H), 1. 95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 34 (m, 1H), 2. 80 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 2. 90-

119

3. 03 (m, 3H), 4. 64 (m, 1H), 7. 20 (d, J=7Hz, 1H), 7. 83 (t, J=5Hz, 1H), 8. 28 (d, J=8Hz, 1H), 8. 43 (d, J=7Hz, 2H), 8. 72 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

[α] $\text{D}^{25} = +13.0^\circ$ (c 0.22, MeO H)

融点: 244-247°C (分解)

HPLC: 6. 8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=405

【0243】実施例126

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(シクロプロピル)アミド NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 39 (d, J=7Hz, 3H), 0. 74 (d, J=7Hz, 3H), 0. 81 (d, J=7Hz, 3H), 0. 83 (m, 1H), 1. 21-1. 45 (m, 2H), 1. 51-1. 67 (m, 2H), 1. 70-1. 87 (m, 2H), 1. 94 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 03-2. 21 (m, 2H), 2. 33 (m, 1H), 2. 94 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 08 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4. 15 (m, 1H), 4. 72 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7. 17 (dd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 7. 28 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 66 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 80 (d, J=8Hz, 1H), 8. 24 (d, J=8Hz, 1H), 8. 44 (dd, J=5, 1. 5Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

[α] $\text{D}^{25} = +10.5^\circ$ (c 0.22, MeO H)

融点: 217-220°C (分解)

HPLC: 4. 0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=405

【0244】実施例127

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(シクロプロピル)アミド NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 22-0. 36 (m, 2H), 0. 40 (d, J=7Hz, 3H), 0. 53-

120

0. 68 (m, 2H), 0. 75 (d, J=7Hz, 3H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 0. 82 (m, 1H), 1. 19-1. 41 (m, 2H), 1.

94 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (dd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 2. 59 (m, 1H), 2. 94 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 06 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 4. 69 (ddd, J=11, 8, 4Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 66 (dd, J=7. 5, 7. 5Hz, 1H), 7. 74 (d, J=4Hz, 1H), 8. 22 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H).

[α] $\text{D}^{25} = +7.7^\circ$ (c 0.21, MeOH)

融点: 230-237°C (分解)

HPLC: 4. 0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=391

【0245】実施例128

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 40 (d, J=7Hz, 3H), 0. 73 (d, J=7Hz, 3H),

0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 0. 83 (m, 1H), 1. 23-1. 41 (m, 2H), 1. 95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 35 (m, 1H), 2. 56 (m, 2H), 2. 76 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 2. 89 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 22 (m, 2H), 4. 61 (ddd, J=11, 8, 4Hz, 1H), 6. 67 (d, J=8Hz, 2H), 6. 98 (d, J=8Hz, 2H), 7. 27 (d, J=6Hz, 2H), 7. 91 (t, J=5Hz, 1H), 8. 24 (d, J=8Hz, 1H), 8. 42 (d, J=6Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H), 9. 16 (s, 1H), 10. 37 (s, 1H).

[α] $\text{D}^{25} = +15.3^\circ$ (c 0.46, 1N-HCl)

融点: 233-246°C (分解)

HPLC: 4. 3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20:80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=471

【0246】実施例129

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 39 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 73 (d, J =7Hz, 3H), 0. 79 (d, J =7Hz, 3H), 0. 83 (m, 1H), 1. 21-1. 42 (m, 2H), 1. 95 (d q, J =10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 53 (m, 2H), 2. 94 (dd, J =14, 11Hz, 1H), 3. 05 (dd, J =14, 5Hz, 1H), 3. 20 (m, 2H), 4. 75 (dd d, J =11, 8, 5Hz, 1H), 6. 66 (d, J =8Hz, 2H), 6. 97 (d, J =8Hz, 2H), 7. 17 (dd, J =7, 5, 5Hz, 1H), 7. 28 (d, J =7, 5Hz, 1H), 7. 66 (d dd, J =7, 5, 7, 5, 1, 5Hz, 1H), 7. 73 (t, J =5Hz, 1H), 8. 26 (d, J =8Hz, 1H), 8. 45 (dd, J =5, 1, 5Hz, 1H), 8. 71 (br, 1H), 9. 16 (br, 1H), 10. 37 (br, 1H). $[\alpha]_D^{25} = +13. 2^\circ$ (c 0. 31, 1N-HCl)

融点: 220-223°C

HPLC: 5. 7min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20: 80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=471

【0247】実施例130

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-[2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 40 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 74 (d, J =7Hz, 3H), 0. 80 (d, J =7Hz, 3H), 0. 83 (m, 1H), 1. 22-1. 42 (m, 2H), 1. 95 (d q, J =10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 48 (m, 2H), 2. 77 (dd, J =14, 12Hz, 1H), 2. 91 (dd, J =14, 8Hz, 1H), 3. 19 (m, 2H), 4. 59 (dd d, J =12, 8, 4Hz, 1H), 6. 42 (dd, J =7, 5, 1Hz, 1H), 6. 57 (d, J =1Hz, 1H), 6. 62 (d, J =7, 5Hz, 1H), 7. 28 (d, J =7Hz, 2H), 7. 90 (t, J =4Hz, 1H), 8. 26 (d, J =8Hz, 1H), 8. 41 (d, J =7Hz, 2H), 8. 55-

8. 85 (br, 3H), 10. 38 (br, 1H). $[\alpha]_D^{25} = +9. 9^\circ$ (c 0. 31, 1N-HCl)

融点: 219-223°C

HPLC: 6. 6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15: 85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=487

【0248】実施例131

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 39 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 73 (d, J =7Hz, 3H), 0. 79 (d, J =7Hz, 3H), 0. 82 (m, 1H), 1. 21-1. 43 (m, 2H), 1. 95

(m, 1H), 2. 35 (m, 1H), 2. 46 (m, 2H), 2. 95 (dd, J =14, 12Hz, 1H), 3. 07 (dd, J =14, 4Hz, 1H), 3. 17 (m, 2H), 4. 76 (ddd, J =12, 8, 4Hz, 1H), 6. 41 (dd, J =8, 1Hz, 1H), 6. 57 (d, J =1Hz, 1H), 6. 62 (d, J =8Hz, 1H), 7. 17 (dd, J =7, 5, 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J =7, 5Hz, 1H), 7. 66 (dd, J =7, 5, 7. 5Hz, 1H), 7. 72 (t, J =4Hz, 1H), 8.

35 (d, J =8Hz, 1H), 8. 45 (d, J =5Hz, 1H), 8. 55-8. 84 (br, 3H), 1. 0. 35 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +8. 3^\circ$ (c 0. 21, 1N-HCl)

融点: 191-195°C

HPLC: 6. 4min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=15: 85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=487

【0249】実施例132

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-[(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 35 (d, J =7 Hz, 3H), 0. 73 (d, J =7Hz, 3H), 0. 76-0. 89 (m, 1H), 0. 80 (d, J =7Hz, 3H), 1. 21-1. 40 (m, 2H),

123

1. 93 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 78 (dd, $J=14$, 1.2Hz, 1H), 2. 91-3. 05 (m, 2H), 3. 16-3. 36 (m, 3H), 3. 46 (m, 1H), 4. 50 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4. 68 (m, 1H), 4. 77 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7. 30 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7. 81 (t, $J=5$ Hz, 1H), 8. 26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 41 (d, $J=6$ Hz, 2H), 8. 71 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +10.9^\circ$ (c 0.24, MeOH)

融点: 213-217°C

HPLC: 3. 2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1: 10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=425

【0250】実施例133

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。
 [(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-(2-ビリジルメチル)アミド
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 0. 41 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 68 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 75 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 82 (m, 1H), 1. 28 (m, 1H), 1. 38 (m, 1H), 1. 96 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 35 (m, 1H), 3. 03 (dd, $J=14$, 1.1Hz, 1H), 3. 18 (dd, $J=14$, 5Hz, 1H), 4. 35 (d, $J=6$ Hz, 2H), 4. 90 (m, 1H), 7. 15-7. 23 (m, 2H), 7. 25 (dd, $J=7$, 5, 5Hz, 1H), 7. 32 (d, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 62-7. 75 (m, 2H), 8. 29-8. 42 (m, 2H), 8. 44-8. 53 (m, 2H), 8. 72 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +3.5^\circ$ (c 0.32, 1N-HC1)

融点: 230-236°C

HPLC: 8. 0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1: 10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=442, M-H=440

【0251】実施例134

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-[2-(2-ビリジル)エチル]アミド

ミド

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0. 38 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 71 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 78 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 82 (m, 1H), 1. 21-1. 42 (m, 2H), 1. 95 (d, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 82 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2. 93 (dd, $J=14$, 10Hz, 1H), 3. 04 (d, $J=14$, 4Hz, 1H), 3. 41 (m, 2H), 4. 75 (ddd, $J=10$, 8, 4Hz, 1H), 7. 13-7. 25 (m, 3H), 7. 28 (d, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 61-7. 73 (m, 2H), 7. 83 (t, $J=6$ Hz, 1H), 8. 26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 44 (br-d, $J=5$ Hz, 1H), 8. 49 (br-d, $J=5$ Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +11.2^\circ$ (c 0.39, 1N-HC1)

融点: 210-212°C

HPLC: 6. 1min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1: 10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=456, M-H=454

【0252】実施例135

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-(3-ビリジルメチル)アミド

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0. 42 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 67 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 73 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 81 (m, 1H), 1. 21 (m, 1H), 1. 34 (m, 1H), 1. 95 (dq, $J=10$, 7Hz, 1H), 2. 34 (m, 1H), 3. 00 (dd, $J=14$, 1.1Hz, 1H), 3. 12 (dd, $J=14$, 5Hz, 1H), 4. 25 (dd, $J=15$, 7Hz, 1H), 4. 31 (dd, $J=15$, 7Hz, 1H), 4. 85 (m, 1H), 7. 28 (dd, $J=7$, 5, 5Hz, 1H), 7. 26-7. 34 (m, 2H), 7. 57 (br-d, $J=7$, 5Hz, 1H), 7. 65 (dd, $J=7$, 5, 7, 5Hz, 1H), 8. 28-8. 39 (m, 2H), 8. 41-8. 49 (m, 3H), 8. 71 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +10.7^\circ$ (c 0.37, 1N-HC1)

融点: 236-239°C

HPLC: 3. 6min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1: 10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=456, M-H=454

【0253】実施例136

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-[2-(2-ビリジル)エチル]アミド

125

A_{aq}=1:10, 260nm, flow rate
1. 0ml/min., at R. T.)
MASS (ESI): M+H=440
【0253】実施例136

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(4-ビリジルメチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 45 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 68 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 75 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 83 (m, 1 H), 1. 21 (m, 1H), 1. 37 (m, 1H), 1. 98 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 36 (m, 1H), 3. 03 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 14 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 4. 25 (dd, J=15, 7. 5Hz, 1H), 4. 30 (dd, J=15, 7. 5Hz, 1H), 4. 89 (ddd, J=11, 8, 6Hz, 1H), 7. 16 (d, J=6Hz, 2H), 7. 20 (dd, J=7, 5. 5Hz, 1H), 7. 31 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 68 (dd, J=7. 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 36 (d, J=8Hz, 1H), 8. 40-8. 51 (m, 4H), 8. 72 (s, 1H), 10. 39 (s, 1H).

[α]_D 25 = +15. 8° (c 0. 39, 1N-H C1)

融点: 230-235°C

HPLC: 3. 2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF A_{aq}=1:10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
MASS (ESI): M+H=440

【0254】実施例137

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-(2-ビリジルメチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 40 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 68 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 77 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 83 (m, 1 H), 1. 19-1. 42 (m, 2H), 1. 95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 36 (ddd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 2. 85 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3. 04 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 4. 32 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 4. 40 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 4. 74 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7. 20 (d, J=8Hz, 1H), 7. 26 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 32 (d, J=6Hz, 2H), 7. 70 (ddd, J=8, 8, 1. 5Hz,

126

1H), 8. 35 (d, J=8Hz, 1H), 8. 43 (d, J=6Hz, 2H), 8. 46-8. 55 (m, 2H), 8. 72 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

[α]_D 25 = +10. 6° (c 0. 36, 1N-H C1)

融点: 241-246°C

HPLC: 3. 7min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF A_{aq}=1:10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
MASS (ESI): M+H=442

【0255】実施例138

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-(3-ビリジルメチル)アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 41 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 68 (d, J=7 Hz, 3H),

20 0. 75 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 82 (m, 1 H), 1. 23 (m, 1H), 1. 33 (m, 1H), 1. 95 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 35 (ddd, J=11, 10, 3Hz, 1H), 2. 84 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 2. 99 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4. 25 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 4. 69 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7. 25-7. 34 (m, 1H), 7. 29 (d, J=7Hz, 2H), 7. 57 (br-d, J=5 Hz, 1H), 8. 34 (d, J=8Hz, 1H), 8. 38-8. 52 (m, 4H), 8. 72 (s, 1H), 10. 38 (s, 1H).

[α]_D 25 = +16. 7° (c 0. 38, 1N-H C1)

融点: 223-233°C

HPLC: 3. 0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF A_{aq}=1:10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)
MASS (ESI): M+H=442

【0256】実施例139

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[2-(2-ビリジルカルボニル)アミノエチル]アミド
NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 41 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 70 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 76 (d, J=7 Hz, 3H), 0. 82 (m, 1 H), 1. 21-1. 40 (m, 2H), 1. 95 (d

127

q, J=10, 7Hz, 1H), 2. 32 (ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 2. 96 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 04-3. 42 (m, 4H), 3. 10 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4. 77 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7. 15 (dd, J=7. 5, 5Hz, 2H), 7. 28 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 57-7. 69 (m, 2H), 7. 91-8. 07 (m, 3H), 8. 24 (d, J=8Hz, 1H), 8. 44 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 64 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H), 8. 86 (t, J=5Hz, 1H), 10. 38 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{23} = +8. 0^\circ$ (c 0. 42, 1N-HC1)

融点: 223-229°C

HPLC: 3. 7min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=20: 80, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=499

【0257】実施例140

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2-ニコチノイルアミノエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 37 (d, J=7Hz, 3H), 0. 66 (d, J=7Hz, 3H), 0. 74 (d, J=7Hz, 3H), 0. 79 (m, 1H), 1. 18-1. 37 (m, 2H), 1. 92 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2. 30 (m, 1H), 2. 97 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3. 03-3. 35 (m, 4H), 3. 08 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4. 74 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7. 13 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 47 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 62 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 1. 5Hz, 1H), 8. 01 (t, J=4Hz, 1H), 8. 18 (dd, J=8, 1. 5Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8Hz, 1H), 8. 41 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 64-8. 71 (m, 2H), 8. 74 (t, J=4Hz, 1H), 9. 00 (s, 1H), 10. 41 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{23} = +6. 3^\circ$ (c 0. 43, 1N-HC1)

融点: 231-237°C

HPLC: 7. 6min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1: 10, 260nm, flow rate

128

1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=499

【0258】実施例141

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-(2-ニコチノイルアミノエチル)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 41 (d, J=7Hz, 3H), 0. 71 (d, J=7Hz, 3H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 0. 84 (m, 1H), 1. 21-1. 40 (m, 2H), 1. 96 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2. 35 (m, 1H), 2. 80 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 3. 00 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 12-3. 42 (m, 4H), 4. 62 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7. 29 (d, J=6Hz, 2H), 7. 52 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 8. 12 (t, J=4Hz, 1H), 8. 18 (br-d, J=7. 5Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8Hz, 1H), 8. 43 (d, J=6Hz, 2H), 8. 64-8. 78 (m, 3H), 9. 01 (br, 1H), 10. 39 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{26} = +13. 9^\circ$ (c 0. 37, 1N-HC1)

融点: 249-253°C

HPLC: 6. 5min. (Nucleosil 5C18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1: 10, 260nm, flow rate

30 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI): M+H=499

【0259】実施例142

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-[2-(2-ビリジカルボニル)アミノエチル]アミド

NMR (DMSO-d₆, δ): 0. 41 (d, J=7Hz, 3H), 0. 70 (d, J=7Hz, 3H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 0. 83 (m, 1H), 1. 21-1. 40 (m, 2H), 1. 95 (d q, J=10, 7Hz, 1H), 2. 34 (ddd, J=10, 10, 3Hz, 1H), 2. 79 (dd, J=14, 12Hz, 1H), 2. 98 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3. 21 (m, 1H), 3. 27-3. 43 (m, 3H), 4. 62 (ddd, J=12, 8, 4Hz, 1H), 7. 28 (d, J=6Hz, 2H), 7. 61 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 96-8. 14 (m, 3H), 8. 27 (d, J=8Hz, 1H), 8. 41 (d, J=6Hz, 2H),

129

8. 65 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8. 72 (s, 1H), 8. 87 (t, $J=4$ Hz, 1H), 10. 38 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{23}=+15.8^\circ$ (c 0.33, 1N-H C1)

融点: 249-253°C

HPLC: 6. 5 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1:5:85, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=499

【0260】実施例143

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-4-ビリジルアラニン-N-(4-ビリジルメチル)アミド
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0. 43 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 69 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 76 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 84 (m, 1H), 1. 27 (m, 1H), 1. 36 (m, 1H), 1. 97 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2. 37 (ddd, $J=11, 10, 3$ Hz, 1H), 2. 87 (dd, $J=14, 12$ Hz, 1H), 3. 02 (dd, $J=14, 5$ Hz, 1H), 4. 26 (dd, $J=16, 6$ Hz, 1H), 4. 33 (dd, $J=16, 6$ Hz, 1H), 4. 72 (ddd, $J=12, 8, 5$ Hz, 1H), 7. 18 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7. 32 (d, $J=6$ Hz, 2H), 8. 37 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 43 (d, $J=6$ Hz, 2H), 8. 45 (d, $J=6$ Hz, 2H), 8. 58 (dd, $J=6, 6$ Hz, 1H), 8. 73 (s, 1H), 1. 0. 38 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25}=+21.4^\circ$ (c 0.41, 1N-H C1)

融点: 245-251°C

HPLC: 2. 8 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (ESI) : M+H=442

【0261】実施例144

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -4-(N-ヒドロキシアミノ) -2-イソブチル-3-メチルスクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-[(2S) -2, 3-ジヒドロキシプロピル]アミド
 NMR (CDCl₃, δ) : 0. 36 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 72 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 75-0. 92 (m, 1H), 0. 80 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 21-1. 44 (m, 2H), 1. 9

130

4 (dq, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2. 32 (m, 1H), 2. 87-3. 05 (m, 2H), 3. 13 (dd, $J=14, 5$ Hz, 1H), 3. 18-3. 33 (m, 3H), 3. 43 (m, 1H), 4. 53 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4. 73-4. 86 (m, 2H), 7. 18 (dd, $J=7, 5, 5$ Hz, 1H), 7. 30 (d, $J=7, 5$ Hz, 1H), 7. 54-7. 72 (m, 2H), 8. 33 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8. 45 (d, $J=5$ Hz, 2H), 8. 73 (s, 1H), 10. 40 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25}=+2.8^\circ$ (c 0.12, MeOH)

融点: 189-194°C

HPLC: 3. 8 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=425

【0262】実施例145-(1)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

20 [(2R, 3S) -2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミド
 NMR (CDCl₃, δ) : 0. 84 (d, $J=6, 3$ Hz, 3H), 0. 87-0. 98 (m, 1H), 0. 90 (d, $J=6, 4$ Hz, 3H), 1. 02-1. 70 (m, 7H), 1. 20 (s, 9H), 1. 21 (s, 6H), 1. 31 (s, 9H), 2. 50-2. 86 (m, 2H), 3. 19 (dd, $J=14, 6$, 5. 4Hz, 1H), 3. 23-3. 40 (m, 3H), 4. 78 (m, 1H), 5. 65 (d, $J=12, 2$ Hz, 1H), 5. 66 (d, $J=12, 2$ Hz, 1H), 7. 10-7. 30 (m, 3H), 7. 62 (ddd, $J=7, 8, 7, 6, 1, 9$ Hz, 1H), 7. 69 (br, 1H), 8. 48 (br-d, $J=4, 8$ Hz, 1H).
 $[\alpha]_D^{20}=+0.1^\circ$ (c 0.52, CHCl₃)

融点: 81-82°C

40 HPLC: 3. 9 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50:50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=635

【0263】実施例145-(2)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S) -2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル] -L-2-ビリジルアラニン-N-(2-アニニカルボニルオキシエチル)アミド
 NMR (CDCl₃, δ) : 0. 36 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 72 (d, $J=7$ Hz, 3H), 0. 75-0. 92 (m, 1H), 0. 80 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1. 21-1. 44 (m, 2H), 1. 9

131

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 82 (d, J=6. 5 Hz, 3H), 0. 90 (d, J=6. 4 Hz, 3H), 0. 93 (m, 1H), 1. 00-1. 70 (m, 5H), 1. 19 (s, 9H), 1. 30 (s, 9H), 2. 53-2. 73 (m, 2H), 3. 18 (dd, J=14. 8, 5. 5 Hz, 1H), 3. 30 (dd, J=14. 8, 5. 7 Hz, 1H), 3. 50 (m, 2H), 4. 09 (m, 1H), 4. 16 (m, 1H), 4. 83 (m, 1H), 5. 65 (br, 2H), 6. 94 (br, 1H), 7. 00-7. 15 (m, 2H), 7. 18-7. 41 (m, 6H), 7. 60 (ddd, J=7. 7, 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 7. 89 (br, 1H), 8. 45 (br, 1H).
 $[\alpha]_D^{20} = +1. 1^\circ$ (c 0. 36, CHCl₃)

融点: 85-90°C

HPLC: 8. 1 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50: 50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=712

【0264】実施例145-(3)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(2-[(2S)-2-ヒドロキシメチルヒドロジン-1-イル]カルボニルオキシ]エチル]アミド
NMR (CDCl₃, δ) : 0. 75-0. 93 (m, 3H), 0. 84 (d, J=6. 5 Hz, 3H), 0. 89 (d, J=6. 5 Hz, 3H), 1. 04-1. 48 (m, 3H), 1. 20 (s, 9H), 1. 31 (s, 9H), 1. 71-2. 05 (m, 2H), 2. 52-2. 68 (m, 2H), 3. 13-3. 68 (m, 9H), 3. 76 (br, 1H), 3. 95 (br, 1H), 4. 20 (br, 1H), 4. 80 (m, 1H), 5. 63 (d, J=12. 0 Hz, 1H), 5. 67 (d, J=12. 0 Hz, 1H), 7. 17 (dd, J=7. 7, 5. 4 Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 7 Hz, 1H), 7. 47 (br, 1H), 7. 64 (ddd, J=7. 7, 7. 7, 1. 6 Hz, 1H), 7. 85 (br, 1H), 8. 47 (br-d, J=5. 4 Hz, 1H).
 $[\alpha]_D^{21} = -13. 0^\circ$ (c 0. 52, CHCl₃)

融点: 72-77°C

HPLC: 3. 7 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50: 50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

132

1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=720

【0265】実施例145-(4)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]アミド
NMR (CDCl₃, δ) : 0. 85 (d, J=6. 4 Hz, 3H), 0. 91 (d, J=6. 5 Hz, 3H), 0. 97 (m, 1H), 1. 01-1. 59 (m, 15H), 1. 20 (s, 9H), 1. 31 (s, 9H), 2. 51-2. 77 (m, 2H), 3. 17 (m, 1H), 3. 21 (d, J=5. 9 Hz, 2H), 3. 35 (dd, J=14. 8, 5. 4 Hz, 1H), 4. 85 (m, 1H), 5. 63 (d, J=1. 1 Hz, 1H), 5. 68 (d, J=12. 1 Hz, 1H), 7. 11-7. 21 (m, 2H), 7. 25 (d, J=7. 7 Hz, 1H), 7. 63 (ddd, J=7. 7, 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 7. 84 (br-d, J=5. 8 Hz, 1H), 8. 49 (br-d, J=5. 1 Hz, 1H).
 $[\alpha]_D^{21} = +0. 4^\circ$ (c 0. 50, CHCl₃)

融点: 91-96°C
HPLC: 6. 5 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50: 50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

30 MASS (FB⁺) : M+H=661

【0266】実施例145-(5)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(2-[(イソブチルオキシカルボニルアミノ)エチル]アミド
NMR (CDCl₃, δ) : 0. 84 (d, J=6. 5 Hz, 3H), 0. 87-1. 96 (m, 16H), 1. 20 (s, 9H), 1. 31 (s, 9H), 2. 52-2. 78 (m, 2H), 3. 13-3. 42 (m, 6H), 3. 81 (d, J=6. 6 Hz, 2H), 4. 76 (m, 1H), 5. 15 (br, 1H), 5. 63 (d, J=12. 2 Hz, 1H), 5. 69 (d, J=12. 2 Hz, 1H), 7. 12-7. 36 (m, 3H), 7. 64 (ddd, J=7. 7, 7. 7, 1. 7 Hz, 1H), 7. 72 (d, J=6. 6 Hz, 1H), 8. 50 (d, J=4. 5 Hz, 1H).
 $[\alpha]_D^{21} = -2. 1^\circ$ (c 0. 51, CHCl₃)

融点: 114-117°C

HPLC: 8. 1 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50: 50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=692

【0267】実施例145-(6)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビペリジルアラニン-N-[(2-(N, N', N'-トエチナウレイド)エチル]アミド

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 83 (d, J=7Hz, 3H), 0. 86-1. 75 (m, 6H), 0. 90 (d, J=7Hz, 3H), 1. 10 (t, J=7Hz, 9H), 1. 19 (s, 9H), 1. 30 (s, 9H), 2. 50-2. 77 (m, 2H), 3. 05-3. 40 (m, 12H), 4. 78 (m, 1H), 5. 63 (d, J=1Hz, 1H), 5. 68 (d, J=12Hz, 1H), 7. 14 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 23 (d, J=8Hz, 1H), 7. 51-7. 81 (m, 3H), 8. 48 (d, J=5Hz, 1H).

[α]_D 21 = +4. 4° (c 0. 30, CHCl₃)

融点: 65-70°C

HPLC: 7. 6 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50: 50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=719

【0268】実施例145-(7)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビペリジルアラニン-N-(2-モルヒノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 83 (d, J=7Hz, 3H), 0. 87-1. 67 (m, 6H), 0. 89 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20 (s, 9H), 1. 31 (s, 9H), 2. 52-2. 75 (m, 2H), 3. 18 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 3. 28 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 3. 33-3. 53 (m, 6H), 3. 54-3. 71 (m, 4H), 4. 08 (m, 2H), 4. 79 (ddd, J=7, 6, 6Hz, 1H), 5. 63 (d, J=12Hz, 1H), 5. 69 (d, J=12Hz, 1H), 7. 16 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 26 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 57 (br, 1

H), 7. 63 (dd, J=7. 5, 7. 5Hz, 1H), 7. 82 (d, J=7Hz, 1H), 8. 47 (d, J=5Hz, 1H).
[α]_D 21 = -3. 9° (c 0. 30, CHCl₃)

融点: 70-76°C

HPLC: 3. 9 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50: 50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=706

【0269】実施例145-(8)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビペリジルアラニン-N-(2-N, N-ジエチルアミノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 77-1. 76 (m, 12H), 0. 84 (d, J=6. 6Hz, 3H), 0. 91 (d, J=6. 5Hz, 3H), 1. 21 (s, 9H), 1. 32 (s, 9H), 2. 50-2. 75 (m, 2H), 3. 10-3. 34 (m, 6H), 3. 48 (m, 2H), 4. 07 (m, 2H), 4. 81 (m, 1H), 5. 64 (d, J=11. 9Hz, 1H), 5. 69 (d, J=11. 9Hz, 1H), 7. 16 (dd, J=7. 7, 4. 9Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 7Hz, 1H), 7. 60 (br, 1H), 7. 64 (ddd, J=7. 7, 7. 7, 1. 8Hz, 1H), 7. 79 (d, J=6. 9Hz, 1H), 8. 47 (br-d, J=4. 9Hz, 1H).

[α]_D 21 = -1. 2° (c 0. 50, CHCl₃)

融点: 58-65°C

HPLC: 6. 6 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50: 50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=692

【0270】実施例145-(9)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビペリジルアラニン-N-(2-ビペリジノカルボニルオキシエチル)アミド

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 83 (d, J=6. 7Hz, 3H), 0. 85-1. 77 (m, 12H), 0. 90 (d, J=6. 5Hz, 3H), 1. 20 (s, 9H), 1. 31 (s, 9H), 2. 51-2. 75 (m, 2H), 3. 09-3. 52 (m, 8H),

135

3. 92-4. 13 (m, 2H), 4. 80 (m, 1H), 5. 64 (d, J=1.2, 1Hz, 1H), 5. 67 (d, J=1.2, 1Hz, 1H), 7. 16 (d d, J=7. 6, 4. 7Hz, 1H), 7. 26 (d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 49-7. 66 (m, 1H), 7. 63 (ddd, J=7. 8, 7. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 76 (br-d, J=6. 2Hz, 1H), 8. 47 (br-d, J=4. 7Hz, 1H).

【 α 】_D 21 = +1. 4° (c 0. 50, CHCl 1 3)

融点: 71-76°C

HPLC: 7. 2 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50: 50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=704

【0271】実施例145-(10)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミド
NMR (CDCl₃, δ) : 0. 83 (d, J=7Hz z, 3H), 0. 90 (d, J=7Hz, 3H), 0. 92-1. 85 (m, 1H), 1. 20 (s, 9H), 1. 31 (s, 9H), 2. 55-2. 77 (m, 2H), 3. 20 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 3. 31 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 3. 70-4. 02 (m, 2H), 4. 84 (ddd, J=7, 5, 5Hz, 1H), 5. 63 (d, J=12Hz, 1H), 5. 68 (d, J=12Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7. 26 (d, J=7Hz, 1H), 7. 65 (ddd, J=7, 7, 2Hz, 1H), 7. 95 (d, J=7Hz, 1H), 8. 04 (br, 1H), 8. 45 (br-d, J=5Hz, 1H).

【 α 】_D 25 = -8. 6° (c 0. 25, CHCl 1 3)

融点: 155-159°C

HPLC: 7. 4 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=50: 50, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=631

【0272】実施例145-(11)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-

136

-(4-ヒドロキシペリジノ)アミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 72-1. 95 (m, 16H), 1. 20 (s, 9H), 1. 30 (s, 9H), 2. 49 (m, 1H), 2. 63 (br, 1H), 3. 02-3. 44 (m, 4H), 3. 09 (dd, J=14, 7Hz, 1H), 3. 72-4. 11 (m, 3H), 5. 48 (m, 1H), 5. 56-5. 72 (m, 2H), 6. 76 (br, 1H), 7. 07-7. 20 (m, 2H), 7. 58 (br-dd, 1H)

10 J=7, 7Hz, 1H), 8. 52 (br, 1H), 【 α 】_D 23 = +14. 3° (c 0. 29, MeO II)

融点: 75-79°C

HPLC: 6. 6 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=40: 60, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=633

【0273】実施例145-(12)

20 実施例6-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミド

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 43 (d, J=7Hz z, 3H), 0. 73 (d, J=7Hz, 3H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 0. 99 (m, 1H), 0. 99 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20 (s, 9H), 1. 24-1. 43 (m, 2H), 2.

30 11 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 90-3. 08 (m, 3H), 3. 13 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3. 60 (m, 1H), 4. 67 (d, J=4Hz, 1H), 4. 81 (m, 1H), 7. 19 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8Hz, 1H), 7. 60 (dd, J=5, 5Hz, 1H), 7. 67 (dd d, J=8, 7, 2Hz, 1H), 8. 35 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 11. 54 (s, 1H).

40 【 α 】_D 24 = +6. 9° (c 0. 30, MeOH)

融点: 168-171°C

HPLC: 3. 8 min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30: 70, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=493

【0274】実施例145-(13)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビバロイルオキシ-N-ビバロイルオキシメチル

アミノ)スクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロビル]アミド
NMR (CDCl₃, δ) : 0. 83 (d, J=7Hz, 3H), 0. 92-1. 85 (m, 6H), 1. 11 (d, J=7Hz, 3H), 1. 18 (s, 9H), 1. 30 (s, 9H), 2. 60 (m, 1H), 2. 71 (m, 1H), 2. 96 (m, 1H), 3. 16-3. 48 (m, 4H), 3. 88 (m, 1H), 4. 81 (m, 1H), 5. 63 (d, J=12Hz, 1H), 5. 68 (d, J=12Hz, 1H), 7. 06 (m, 1H), 7. 12-7. 31 (m, 2H), 7. 54-7. 69 (m, 2H), 8. 48 (br-d, J=4Hz, 1H).
[α]_D 24 = +1. 8° (c 0. 28, MeOH)
融点: 77-80°C

HPLC: 6. 3min. (Nucleosil 5C₁₈, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=40:60, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=607

【0275】実施例145-(14)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビラロイルオキシ-N-ビラロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロビル]アミド
NMR (DMSO-*d*₆, δ) : 0. 84 (d, J=7Hz, 3H), 0. 90 (d, J=7Hz, 3H), 0. 93 (m, 1H), 1. 01-1. 91 (m, 5H), 1. 11 (d, J=7Hz, 3H), 1. 20 (s, 9H), 1. 30 (s, 9H), 2. 52-2. 77 (m, 2H), 3. 03-3. 39 (m, 5H), 3. 81 (m, 1H), 4. 79 (m, 1H), 5. 62 (d, J=12Hz, 1H), 5. 68 (d, J=12Hz, 1H), 7. 18 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 7. 25 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 63 (dd, J=7. 5, 7Hz, 1H), 7. 76 (d, J=7Hz, 1H), 8. 49 (d, J=5Hz, 1H).
[α]_D 24 = +11. 6° (c 0. 25, MeOH)

融点: 78-82°C

HPLC: 6. 5min. (Nucleosil 5C₁₈, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=40:60, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=607

【0276】実施例145-(15)

実施例6-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-

(N-ビラロイルオキシアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロビル]アミド
NMR (DMSO-*d*₆, δ) : 0. 44 (d, J=7Hz, 3H), 0. 73 (d, J=7Hz, 3H), 0. 78 (d, J=7Hz, 3H), 0. 95 (d, J=7Hz, 3H), 0. 98 (m, 1H), 1. 20 (s, 9H), 1. 25-1. 43 (m, 2H), 2. 11 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 90-3. 09 (m, 3H), 3. 12 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3. 59 (m, 1H), 4. 65 (d, J=5Hz, 1H), 4. 80 (m, 1H), 7. 18 (dd, J=7. 5, 5Hz, 1H), 7. 30 (d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 59 (dd, J=5, 5Hz, 1H), 7. 67 (ddd, J=7. 5, 7. 5, 2Hz, 1H), 8. 35 (d, J=8Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 11. 53 (s, 1H).
[α]_D 24 = +19. 5° (c 0. 35, MeOH)

20 H)

融点: 169-173°C

HPLC: 6. 6min. (Nucleosil 5C₁₈, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=25:75, 260nm, flow rate 1. 0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=493

【0277】実施例145-(16)

実施例6-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビラロイルオキシアミノ)スクシニル]-L-2-ビリジララニン-N-(4-フェノキシペリジノ)アミド
NMR (CDCl₃, δ) : 0. 57 (m, 3H), 0. 74 (d, J=7Hz, 3H), 0. 79 (d, J=7Hz, 3H), 0. 91-1. 66 (m, 5H), 1. 20 (s, 9H), 1. 85 (br, 1H), 1. 94 (br, 2H), 2. 15 (m, 1H), 2. 38 (m, 1H), 2. 90-3. 54 (m, 4H), 3. 73-4. 02 (m, 2H), 4. 60 (m, 1H), 5. 35 (m, 1H), 6. 88-7. 03 (m, 3H), 7. 19 (m, 1H), 7. 23-7. 34 (m, 3H), 7. 67 (dd, J=7. 5, 7. 5Hz, 1H), 8. 44-8. 55 (m, 2H), 11. 55 (br, 1H).
[α]_D 25 = +52. 5° (c 0. 04, MeOH)

融点: 80-86°C

HPLC: 8. 6min. (Nucleosil 5C₁₈, 4mmφ×15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=40:60, 260nm, flow rate

139

1. 0m1/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=595

【0278】実施例145-(17)

実施例4-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシ-N-ビパロイルオキシメチルアミノ)スクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-メチルアミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 67-1. 82 (m, 6H), 0. 83 (d, J=7Hz, 3H), 0. 84 (d, J=7Hz, 3H), 1. 18 (s, 9H), 1. 29 (s, 9H), 2. 42-2. 63 (m, 2H), 2. 75 (d, J=4Hz, 1H), 3. 03 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 3. 16 (dd, J=15, 7. 5Hz, 1H), 4. 65 (m, 1H), 5. 61 (d, J=12Hz, 1H), 5. 68 (d, J=12Hz, 1H), 6. 07-6. 34 (br, 1H), 6. 73 (br, 1H), 7. 16 (d, J=7Hz, 2H), 8. 50 (d, J=7Hz, 2H).[α]_D 25=+8. 5° (c0. 37, MeOH)

融点: 95-101°C

HPLC: 6. 0min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF

Aaq=40:60, 260nm, flow rate 1. 0m1/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=563

【0279】実施例145-(18)

実施例6-(2)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-2-イソブチル-3-メチル-4-(N-ビパロイルオキシアミノ)スクシニル]-L-4-ビリジルアラニン-N-メチルアミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 46 (d, J=7Hz, 3H), 0. 72 (d, J=7Hz, 3H), 0. 80 (d, J=7Hz, 3H), 0. 99 (m, 1H), 1. 17-1. 43 (m, 2H), 1. 20 (s, 9H), 2. 12 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2. 33 (m, 1H), 2. 59 (d, J=5Hz, 3H), 2. 80 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 2. 94 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 4. 60 (ddd, J=11, 8, 5Hz, 1H), 7. 28 (d, J=7Hz, 2H), 7. 85 (q, J=5Hz, 1H), 8. 33 (d, J=8Hz, 1H), 8. 43 (d, J=7Hz, 2H), 11. 53 (s, 1H).[α]_D 25=+13. 9° (c0. 33, MeOH)

融点: 194-200°C

HPLC: 8. 3min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF

140

Aaq=40:60, 260nm, flow rate 1. 0m1/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=449

【0280】実施例146

実施例5と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ビリジルアラニン

【0281】実施例147

10 [(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (552mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10m1) 溶液に炭酸カリウム (1.75mg) とヨウ化メチル (0. 23m1) を室温で加える。混合物を一夜搅拌する。反応混合物を飽和食塩水 (30m1) に注ぎ、酢酸エチル (20m1×3) で抽出する。抽出液を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (30m1) および飽和食塩水 (30m1) で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出液: メタノール/塩化メチレン=1: 10) で精製して、[(2R, 3S)-4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-メチルアミド (203mg) を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0. 82 (d, J=7Hz, 3H), 0. 88 (d, J=7Hz, 6H), 1. 01 (m, 1H), 1. 40 (m, 1H), 1. 56 (m, 1H), 2. 60 (m, 1H), 2. 73 (d, 3J=5Hz, 3H), 3. 13 (m, 1H), 3. 16 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 3. 20 (s, 3H), 3. 32 (dd, J=15, 7Hz, 1H), 4. 80 (m, 1H), 4. 84 (s, 2H), 7. 15 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7. 23 (m, 1H), 7. 27 (d, J=8Hz, 1H), 7. 39 (s, 5H), 7. 62 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 7. 81 (br-d, J=5Hz, 1H), 8. 47 (br-d, J=5Hz, 1H).

30 HPLC: 5. 2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφx15cm, MeCN: 0. 05%TF Aaq=30:70, 254nm, flow rate 1. 0m1/min., at 30°C)

MASS (FB⁺) : M+H=469

【0282】実施例148-(1)

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-2-ビリジルアラニン-N-[(1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシ)エチル]アミド

50 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0. 34 (d, J=7

141

Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.76-0.89 (m, 1H), 0.79 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.94 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.95 (dd, J=14, 10Hz, 1H), 3.14 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 3.20-3.47 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 4.63 (t, J=5Hz, 1H), 4.79 (ddd, J=10, 8, 5Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 8.32 (d, J=8Hz, 1H), 8.43 (d, J=5Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = +11.3^\circ$ (c 0.21, MeOH)

融点: 194-199°C

HPLC: 3.2min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF

Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=425

【0283】実施例148-(2)

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

[(2R, 3S)-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2

142

-イソブチル-3-メチルスクシニル]-L-4-ヒドロキシアミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.33 (d, J=7Hz, 3H), 0.73 (d, J=7Hz, 3H), 0.76-0.90 (m, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 3H), 1.21-1.40 (m, 2H), 1.92 (dq, J=10, 7Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.78 (dd, J=14, 11Hz, 1H), 3.02 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 3.24-3.49 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 4.60-4.73 (m, 3H), 7.31 (d, J=7Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.41 (d, J=7Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = +17.2^\circ$ (c 0.21, MeOH)

融点: 222-227°C (分解)

20 HPLC: 2.8min. (Nucleosil 5C 18, 4mmφ×15cm, MeCN: 0.05%TF

Aaq=1:10, 260nm, flow rate 1.0ml/min., at R. T.)

MASS (FB⁺) : M+H=425

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 213/56				
333/24				
409/12	213			
C 07 F 7/18	A			

DERWENT-ACC-NO: 1996-175693

DERWENT-WEEK: 199618

COPYRIGHT 2009 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Novel hydroxamic acid derivs. are collagenase
inhibitors
useful for treating e.g. rheumatoid arthritis,
periodontal diseases, corneal ulcer,
osteoarthritis etc.

INVENTOR: HENMI K; SHIMA I ; URANO T

PATENT-ASSIGNEE: FUJISAWA PHARM CO LTD[FUJI]

PRIORITY-DATA: 1994GB-012350 (June 20, 1994)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
<u>JP 08053403 A</u>	February 27, 1996	JA

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
JP 08053403A	N/A	1995JP-151923
June 19, 1995		

INT-CL-CURRENT:

TYPE	IPC	DATE
CIPP	C07D333/24	20060101
CIPS	A61K31/165	20060101
CIPS	A61K31/38	20060101
CIPS	A61K31/381	20060101
CIPS	A61K31/44	20060101
CIPS	A61K31/4433	20060101
CIPS	A61P43/00	20060101
CIPS	C07C259/06	20060101
CIPS	C07D213/55	20060101
CIPS	C07D213/56	20060101
CIPS	C07D409/12	20060101
CIPS	C07F7/18	20060101

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 08053403 A

BASIC-ABSTRACT:

Cpds. of formula (I) and hydroxamic acids of formula R1aON(R2a)C(=O)R (Ia) are new. R1 = H or OH protecting gp.; R2 = H, lower alkyl or amino protecting gp.; R3 = H or 2-thienylthio; R4 = 2-pyridyl or its N-oxide, 4-pyridyl, phenyl or 4-methoxyphenyl; R5 = OH, lower alkoxy or amino with substd. gp.; R1a = acyl; R2a = acyloxymethyl; and R = organic acid gp.

USE - (I) and (Ia) are used as collagenase inhibitors (claimed). They are used for prevention and treatment of rheumatoid arthritis, periodontal diseases, corneal ulcer, tumour metastasis, osteoarthritis, osteoporosis, chronic active hepatitis and autoimmune keratitis.

ADVANTAGE - (I) and (Ia) show potent inhibitory effect against collagenase with IC50 of 1.5 nM.

TITLE-TERMS: NOVEL HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE COLLAGENASE INHIBIT
USEFUL TREAT

RHEUMATISM ARTHRITIS PERIODONTAL DISEASE CORNEA ULCER
OSTEOARTHRITIS

DERWENT-CLASS: B03 B05 D21 E13 E14

CPI-CODES: B07-D04C; B10-B02E; B10-B02F; B10-B02G; B10-B02J; B10-D03; B14-C09; B14-D07C; B14-H01B; B14-N01; B14-N03; B14-N06B; B14-N12; D08-A; E07-B01; E07-D04B; E10-A18B; E10-C03; E10-C04B; E10-C04C; E10-D03A;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

F011 F012 F014 F019 F211 F431 G010 G013 G100 H541
J0 J013 J171 J271 J3 J372 J373 K0 K742 K8
K830 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221
M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M272 M273
M280 M281 M282 M312 M315 M321 M332 M333 M342 M343
M349 M371 M372 M382 M391 M413 M414 M510 M520 M521
M522 M530 M531 M540 M710 P421 P423 P433 P616 P633
P714 P721 P912 P913 P922 P943 Q262 V814

Markush Compounds

961813101

Chemical Indexing M2 *03*

Fragmentation Code

J0 J011 J012 J013 J2 J271 J272 K0 K8 K820
K830 L410 L463 L6 L640 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231
M232 M233 M262 M280 M281 M282 M311 M321 M342 M383
M391 M416 M620 M710 P421 P423 P433 P616 P633 P714
P721 P912 P913 P922 P943 Q262 V814

Markush Compounds

961813102

Chemical Indexing M3 *02*

Fragmentation Code

F011 F012 F014 F019 F211 F431 G010 G013 G100 H541
J0 J013 J171 J271 J3 J372 J373 K0 K742 K8
K830 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221
M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M272 M273
M280 M281 M282 M312 M315 M321 M332 M333 M342 M343
M349 M371 M372 M382 M391 M413 M414 M510 M520 M521
M522 M530 M531 M540 M710 P421 P423 P433 P616 P633
P714 P721 P912 P913 P922 P943 Q262

Markush Compounds

961813101

Chemical Indexing M3 *04*

Fragmentation Code

J0 J011 J012 J013 J2 J271 J272 K0 K8 K820
K830 L410 L463 L6 L640 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231
M232 M233 M262 M280 M281 M282 M311 M321 M342 M383
M391 M416 M620 M710 P421 P423 P433 P616 P633 P714
P721 P912 P913 P922 P943 Q262

Markush Compounds

961813102

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: 1996-055467